



А.Я. СЕНЧУК, Б.М. ВЕНЦОВСКИЙ

**ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ  
В АКУШЕРСТВЕ  
И  
ГИНЕКОЛОГИИ**

**А.Я. СЕНЧУК, Б.М. ВЕНЦОВСКИЙ**

**ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ  
И ГИНЕКОЛОГИИ**

*Венцовский Б.М.*  
*Сенчук А.Я.*

Киев  
МАККОМ  
2003

УДК 618.1/2:616.151.5-005.6/7-07-08

ББК 57.1+54.102

С 31

#### **Авторы:**

**Б.М. Венцовский** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца;

**А.Я. Сенчук** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Киевского медицинского института УАНМ;

**Т.П. Гарник** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии медицинского института УАНМ;

**С.Г. Гичка** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии медицинского института УАНМ;

**Т.Н. Платонова** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела структуры и функции белка, институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины;

**А.Н. Савчук** – канд. биол. наук, науч. сотр. отдела структуры и функции белка, института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины;

**Т.В. Юрковская** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медицинского института УАНМ

#### **Рецензенты:**

д-р мед. наук, проф. **А.Г. Коломийцева**, зав. відділення патології вагітності і пологів ІПАГ АМН України

д-р мед. наук, проф. **Ю.П. Вдовиченко**, зав. кафедри акушерства, гінекології і перинатології КМАПО ім. П.Л. Шупика

**С31** **Сенчук А.Я., Венцовский Б.М.**  
**ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ: Монография / А.Я. Сенчук, Б.М. Венцовский, Т.П. Гарник и др. – К.: Макком, 2003. – 360 с.: 19 ил.**

ISBN 966-8548-00-0

В монографии представлены основные сведения по физиологии и патологии системы гемостаза в акушерстве и гинекологии при тромбофилиях. Описаны клинические синдромы, особенности течения и ведения беременности, родов, послеродового и послеоперационного периодов у женщин с патологией гемостаза. Приведены современные методы диагностики, профилактики и лечения тромбофилических состояний на фоне акушерской и гинекологической патологии.

Для врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей факультетов последипломного образования, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ISBN 966-8548-00-0

ББК 57.1+54.102

© А.Я. Сенчук, Б.М. Венцовский, Т.П. Гарник,  
С.Г. Гичка, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук, Т.В. Юрковская, 2003

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И АНАЛИЗ ЕЕ СОСТОЯНИЯ.....	9
1.1. Физиология системы гемостаза .....	9
1.2. Анализ состояния системы гемостаза.....	30
1.3. Особенности состояния системы гемостаза при неосложненной беременности.....	39
1.4. Алгоритм диагностики состояния системы гемостаза при неосложненной беременности.....	43
Глава 2. ГЕМОСТАЗ В СИСТЕМЕ МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД.....	48
Глава 3. ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ .....	63
3.1. Факторы, приводящие к нарушению гемостатического гомеостаза.....	64
3.2. Факторы, приводящие к нарушению кровотока и венозному стазу.....	84
3.3. Факторы, приводящие к структурному или функциональному повреждению стенки сосудов.....	89
Глава 4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ АНОМАЛИИ ГЕМОСТАЗА (ТРОМБОФИЛИИ).....	91
4.1. Классификация тромбофилий и их место в акушерско-гинекологической патологии.....	91
4.2. Генетически обусловленные дефекты гемостаза.....	97
4.3. Приобретенные тромбофилии. Состояния, обуславливающие возникновение приобретенных тромбофилий...	107
4.4. Антифосфолипидный синдром.....	113
Глава 5. ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ....	152
5.1. Морфофункциональные аспекты вен нижних конечностей и малого таза .....	153
5.2. Акушерские и гинекологические проблемы варикозной болезни.....	159
5.3. Осложнения варикозной болезни вен нижних конечностей. Острый поверхностный тромбофлебит.....	171



Глава 6. ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН МАЛОГО ТАЗА.....	183
6.1. Варикозное расширение вен промежности и вульвы.....	183
6.2. Синдром тазового венозного полнокровия.....	186
Глава 7. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ .....	193
Глава 8. ЭМБОЛИИ НЕТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ.....	222
8.1. Эмболия околоплодными водами .....	222
8.2. Жировая эмболия.....	237
8.3. Воздушная эмболия.....	240
8.4. Септическая эмболия.....	241
8.5. Клеточная (тканевая) эмболия.....	242
Глава 9. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП И УРОВНЕЙ РИСКА ТЭО.....	243
Глава 10. ПРОФИЛАКТИКА ТЭО .....	251
10.1. Неспецифическая профилактика ТЭО.....	251
10.2. Специфическая профилактика тромбозов.....	269
Глава 11. ФИТОТЕРАПИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	317
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	346

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GP	гликопротеины
IL-3	интерлейкин-3
PAI-1	ингибитор активатора плазминогена
PC	протеин C
PF 4	тромбоцитарный фактор 4
PS	протеин S
SPS	синдром липких тромбоцитов
TAFI	тромбин-активируемый ингибитор
TxA <sub>2</sub>	тромбоксан A <sub>2</sub>
β <sub>2</sub> -GP1	β <sub>2</sub> -гликопротеин 1
HC-II	гепарин-кофактор-II
APC	активированный протеин C
ABP	активированное время рекальцификации
АДФ	адениндинуклеотид
АКЛА	антикардиолипиновые антитела
AT-III	антитромбин III
АТФ	аденинтринуклеотид
АФЛА	антифосфолипидные антитела
АФП	альфа-фетопроtein
АФС	антифосфолипидный синдром
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БПП	биофизический профиль плода
ВА	волчаночные антитела
ГИТ	гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИАП	ингибиторы активатора плазминогена
ИЛ	интерлейкин
ИТО	индекс тромботического осложнения
ИТТ	инфузионно-трансфузионная терапия
КАФС	"катострофическая" форма АФС
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛВП	липопротеины высокой плотности
ЛНП	липопротеины низкой плотности
МНО	международное нормализованное отношение
МОК	минутный объем крови
МОС	минутный объем сердца

МЩК	мембраны щеточной каймы
НМГ	низкомолекулярные гепарины
НФГ	нефракционированные гепарины
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОЦП	объем циркулирующей плазмы
ОЦЭ	объем циркулирующих эритроцитов
ПА	плазмаферез
ПВ	протромбиновое время
Пг	плазминоген
ПДФ	продукты деградации фибрина и фибриногена
ПЛ	плацентарный лактоген
ПН-1	протеазный нексин 1
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПС	плазмосорбция
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РФ	растворимый фибрин
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
СКВ	системная красная волчанка
СРО	свободнорадикальное окисление
СТ	синцитиотрофобласт
ТАП	тканевый активатор плазминогена
ТАТ	тромбин-антитромбиновый комплекс
ТГВНК	тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТМ	тромбомодулин
ТФ	тканевой фактор
ТЭЛА	тромбоэмболия легочных артерий
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
УЗИ	ультразвуковое исследование
УПА	активатор плазминогена урокиназного типа
ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ФС	фосфатидилсерин
ХГЧ	хорионический гонадотропин человеческий
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	центрально венозное давление
ЭОВ	эмболия околоплодными водами

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, до 80-х годов прошлого столетия в структуре причин материнской смертности в индустриально развитых государствах ведущее место занимали гестозы, акушерские кровотечения и инфекции (сепсис). С 80-х годов первое место, помимо гестозов, стали занимать и тромбозэмболии (M.Onsrud, L.Onsrud, 1997). Так, в Европе удельный вес тромбозэмболических осложнений (ТЭО) в структуре причин материнской смертности составляет от 8% (Германия) до 26,3% (Швейцария), а по данным российских авторов, смертность от ТЭО колеблется от 0,23 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет 2,8 – 18,3% (Я.Н. Ковальчук, З.З. Токова, 1997; В.С. Савельев, 2001). По данным В.Я. Голоты, М.Ш. Гамисония (1999), материнская смертность от ТЭО составляет 16,5%. Риск тромбозов после гинекологических операций достигает 18 – 22%.

В настоящее время тромбозэмболии являются одной из самых тяжелых и опасных осложнений акушерско-гинекологической практики. Частота ТЭО в акушерстве, по различным данным, составляет от 0,5 до 5,0%, а тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА) от 0,03 до 1,72%. Из ТЭО чаще всего встречаются тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним ТЭЛА, которые представляют собой одну из самых сложных проблем здравоохранения во всем мире. Частота ТГВ в общей популяции, по данным В.Lindlad et al. (1991) и M.Nordstrom et al. (1992), ежегодно составляет 160 на 100 000 с частотой смертельной ТЭЛА 60 на 100 000 населения. Более 25% случаев ТГВ и ТЭЛА связаны с различными хирургическими вмешательствами.

Венозный тромбоз и ТЭЛА у беременных встречается в 5 – 6 раз чаще, чем у небеременных, а после родов – в 3 – 6 раз чаще, чем во время беременности. Больше того, после одного случая тромбозэмболии в 12% случаев есть риск повторного тромбоза при этой же беременности и от 5 до 10% – риск ТЭО при последующих. Каждая вторая пациентка, страдающая в прошлом тромбозами во время беременности, далее страдает посттромботической болезнью (ПТБ).

При физиологическом течении беременности частота ТЭО составляет 0,42% во время беременности и 3,5% после физиологических родов. После родоразрешения путем операции кесарева сечения риск развития ТЭО увеличивается в 10 – 15 раз (М.В. Балуда, В.П. Балуда, 1997; О.Р. Раев, В.Н. Стуклов, А.Н. Асланов, 1997; М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули, 2002; G.Adler et al., 1997). Среди пациенток, умерших от ТЭО, преобладают родильницы, которым была произведена операция кесарева сечения – 63,4% (В.Я. Голота, М.Ш. Гамисония, 1999). Высокой смертности беременных от ТЭО способствуют экстрагенитальная патология, осложнения беременности, травмы, послеродовые воспалительные осложнения, врожденные и приобретенные формы тромбофилий и очень часто варикозная болезнь, которая диагностируется у 23 – 41% беременных и родильниц (В.И. Кулаков, 1976; М.А. Репина, Е.А. Коннычева, Г.Ф. Сумская, 1991).

Не менее актуальными являются ТЭО и в гинекологии. Так, по данным В.С. Савельева (1999), ТЭО развиваются после гинекологических вмешательств у 19% пациенток, а массивная тромбоземболия обнаруживается во время аутопсии у 11,2% умерших в гинекологических стационарах. По данным А.А. Баяшко (2000), 67,3% умерших от ТЭЛА оперировались по абсолютным, а 32,7% – по относительным показаниям. У последних причиной смерти явилась ТЭЛА, в противном случае они бы выздоровели.

Многочисленными исследованиями ученых во всем мире доказано, что профилактика ТЭО во много раз снижает риск их возникновения и стоит во много раз дешевле, чем скрининговые обследования, в том числе и с целью выявления тромбофилических состояний. В то же время, по данным литературы (D. Bergqvist, 1990; F.A. Andersson et al., 1991; J.P. Fletcher et al., 1992), число приверженцев профилактики ТЭО в различных странах мира колеблется от 28% до 95%. Недостаточное использование профилактических мероприятий многие исследователи объясняют боязнью геморрагических осложнений и послеоперационных гематом с последующим развитием послеродовых и послеоперационных воспалительных осложнений или гепарин-обусловленной тромбоцитопении в результате использования антикоагулянтов (G.P. Clagett et al., 1995; T.E. Warkentin et al., 1995; T.E. Gillies et al., 1996). По нашему глубокому убеждению, совпадающему с данными R. Collins et al. (1988), M.T. Nurmohamed et al. (1992), L.N. Jorgensen et al. (1993), A. Koch et al. (1997), D.P. Thomas (1997), профилактические мероприятия не исчерпываются использованием одних антикоагулянтов. А многочисленными рандомизированными исследованиями доказано, что использование профилактических доз стандартного гепарина и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) не сопровождается достоверным увеличением частоты кровотечений.

Несвоевременная и неэффективная профилактика и лечение ТЭО часто приводят к фатальным исходам, инвалидизации пациенток, существенно повышают стоимость лечения, требуют дополнительных огромных затрат на реабилитацию и уход. Мы надеемся, что представленные в руководстве современные данные отечественных и зарубежных авторов о подходах к диагностике, профилактике и лечению ТЭО позволят врачам акушерам-гинекологам не считать послеоперационные тромбозы и ТЭЛА фатальной неизбежностью, а осознанно подходить к выбору тактики ведения беременных женщин и гинекологических больных. Все вышесказанное должно убедить практических врачей в необходимости проведения профилактики ТЭО на всех этапах оказания медицинской помощи женскому населению страны.

Глава 1 написана в соавторстве с Т.Н. Платоновой и А.Н. Савчуком; главы 5, 7, 8 – в соавторстве с проф. С.Г. Гичкой; главы 3, 5, 10 – в соавторстве с Т.В. Юрковской; глава 11 – в соавторстве с Т.П. Гарник.

# 1. ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И АНАЛИЗ ЕЕ СОСТОЯНИЯ

## 1.1. Физиология системы гемостаза

**Гемостаз** – сложная биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, с другой, – предупреждающая и купирующая кровотечения, поддерживая целостность кровеносных сосудов. Функционирование системы гемостаза предопределяется сопряженным взаимодействием различных морфологических структур и биохимических процессов. В системе гемостаза условно различают два звена: сосудисто-тромбоцитарный и плазменный гемостаз.

**Сосудисто-тромбоцитарное звено** представлено эндотелием, тромбоцитами, лейкоцитами, эритроцитами, а также их взаимодействием, включая гемодинамические эффекты.

**Плазменное звено** включает прокоагулянтные факторы свертывания крови, естественные ингибиторы свертывания крови и компоненты фибринолитической системы. Плазменный гемостаз представляет собой каскад реакций, который завершается процессом фибринообразования. В процессе фибринолиза происходит разрушение плазмином образовавшегося фибрина, что предотвращает его накопление.

Деление гемостатических реакций на сосудисто-тромбоцитарные и плазменные является условным, однако оно справедливо в системе *in vitro*, так как облегчает выбор адекватных методов анализа состояния системы гемостаза и интерпретацию результатов лабораторной диагностики патологии гемостаза. В организме эти звенья системы гемостаза тесно взаимосвязаны и не могут функционировать отдельно.

Нормальное функционирование системы гемостаза обеспечивается динамическим равновесием между основными звеньями. Нарушение баланса может быть вызвано многими факторами. Однако вне зависимости от этиологических причин тромбообразование происходит по единым законам с включением в процесс определенных клеточных элементов, ферментов и субстратов. Удельный вклад в каждом конкретном случае может быть различным.

### Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Структурная организация эндотелия обеспечивает поддержание целостности сосудистой стенки и избирательную её проницаемость для различных субстанций. Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование и фибринолиз, что дает возможность эндотелию принимать участие в регуляции коагулологического потенциала крови.

В физиологических условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью, действует как мощная антикоагулянтная поверхность. Это свойство эндотелия обеспечивается:

- контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда, поверхности эндотелиальных клеток;

- способностью синтезировать ингибитор агрегации тромбоцитов простагландин и оксид азота (NO), что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, торможению адгезии и агрегации тромбоцитов и стимуляции дезагрегации преобразованных агрегатов;
- наличием на цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток тромбомодулина гликопротеина, связывающего тромбин, благодаря чему последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на антикоагулянтную систему протеина С (PC);
- способностью синтезировать антитромбин-III (AT-III) и фиксировать на эндотелии комплекс гепарин – AT-III;
- регуляцией внутриклеточного содержания активатора фактора V;
- ингибированием прокоагулянтной активности моноцитов;
- способностью стимулировать фибринолиз путем синтеза и секреции тканевого активатора плазминогена, а также через систему PC;
- элиминацией из крови активированных факторов свертывания крови и их метаболитов.

Прокоагулянтные свойства эндотелия обусловлены синтезом фактора фон Виллебранда, факторов V и VIII, формированием на поверхности клеток протромбиназного комплекса. Эндотелий способен связывать факторы IXa, VIIa, VIII, высокомолекулярный кининоген.

Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный. Такая трансформация стенок сосудов происходит при застое крови, гипоксии, повреждении стенок сосудов экзогенными (механические повреждения, лучевое воздействие, гипо- и гипертермия, токсические вещества) и эндогенными (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов) факторами, при метаболических изменениях сосудистой стенки (атеросклероз, диабетическая ангиопатия). После повреждения эндотелия слой субэндотелия, состоящий из базальной мембраны, коллагена, эластиновых волокон, протеогликанов, фибронектина и фактора фон Виллебранда, становится стимулятором адгезии тромбоцитов и активации каскадной системы свертывания крови.

Все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов прокоагулянтная функция является основной. Тромбоцитарная система первой включается в процесс гемостаза и существенно влияет на другие звенья гемокоагуляции, экспонируя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза; высвобождают в кровь ряд факторов свертывания, модулируют фибринолиз и могут нарушать гемодинамические константы.

Тромбоциты являются сложными структурно-функциональными безъядерными плоскими клетками неправильной округлой формы, которые образуются в костном мозге в результате фрагментации цитоплазмы зрелых, богатых зернистостью мегакариоцитов. В организме взрослого человека за сутки образуется около  $1 \cdot 10^{11}$  кровяных пластинок. В некоторых случаях образование тромбоцитов может увеличиваться в 10 раз. Регуляция этого процесса зависит от взаимодействия гемопоэтических предшественников, костномозговой стромы и циркулирующих факторов роста, особенно интерлейкинов 6 и 11, фактора торможения лейкемии (LIF) и тромбopoэтина.

Продолжительность жизни тромбоцитов человека составляет 7 – 10 сут; 20 – 25% всех клеток депонируется в селезенке, откуда и происходит их вторичный выход в кровоток. В крови здоровых людей содержится  $(200 - 400) \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов. Уменьшение их содержания ниже  $80 \cdot 10^9/\text{л}$  может способствовать появлению кровоточивости, риск возникновения которой резко возрастает при  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ . Увеличение содержания тромбоцитов выше  $800 \cdot 10^9/\text{л}$  создает угрозу тромбозов.

Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, особенностью которой является наличие многочисленных канальцевых структур, открывающихся с одной стороны на поверхность тромбоцитов, а с другой – в цитоплазму, которые змееобразно пронизывают тромбоцит, придавая ему губчатое строение.

По периферии тромбоцитов циркулярно расположены пучки микротрубочек, необходимые для функционирования тромбоцитов, поддерживающие их овальную форму. Плотная тубулярная система, находящаяся в цитоплазме тромбоцитов, содержащая циклооксигеназу и пероксидазу, служит местом депонирования кальция, напоминая по своей функции саркомеру мышечных клеток. Микротрубулы вовлекаются в процессы изменения формы тромбоцитов и секреции содержимого их гранул.

В цитоплазме тромбоцитов человека имеется несколько типов гранул (табл. 1.1): белковые гранулы ( $\alpha$ -гранулы); высокой плотности безбелковые гранулы ( $\beta$ -гранулы); лизосомы ( $\gamma$ -гранулы). При активации тромбоцитов происходит секреция содержимого этих гранул, что играет важную роль в процессе агрегации тромбоцитов и образовании гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. При дефектах тромбоцита (тромбоцитопатиях) многие виды кровоточивости обусловлены отсутствием или нарушением секреции этих гранул.

Таблица 1.1

Состав гранул и лизосом тромбоцитов

Виды гранул	Вещества, содержащиеся в гранулах
Плотные гранулы	АДФ, АТФ, ГДФ, ЦТФ, УТФ, серотонин, гистамин, адреналин, норадреналин, дофамин, пирозофосфат, диаденозинтетрафосфат, $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$
$\alpha$ -Гранулы	Фактор 4 (антигепариновый), $\beta$ -тромбоглобулин, фактор фон Виллебранда, фактор VIII, тромбоспондин, фибронектин, фактор сосудистой проницаемости, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, фактор V, плазминоген, ингибитор активатора плазминогена типа (PAI-1), $\alpha_2$ -антиплазмин, хемотаксический фактор, бактерицидный фактор, протеогликан, $\alpha_1$ -антитрипсин, $\alpha_2$ -макроглобулин, высокомолекулярный кининоген, альбумин
Лизосомы	Эластаза, коллагеназа, катепсины, $\beta$ -глюкуронидаза, $\beta$ -N-ацетилглюкозамидаза, $\beta$ -галактозидаза, $\beta$ -глюкозидаза, арилсульфатаза, $\beta$ -глицерофосфатаза, проэластаза, $\beta$ -нитрозофенилфосфатаза, активатор плазминогена, $\alpha$ -арабинозидаза, $\alpha$ -маннозидаза, $\alpha$ -фруктозидаза



В наружную оболочку тромбоцитов – гликокаликс – интегрированы различные гликопротеины (GP), например интегрины – наиболее изученный класс рецепторов, которые опосредуют адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Рецепторы распознают появление физических и химических тромбогенных сигналов. Их исследование дало возможность уточнить функциональную значимость некоторых рецепторных образований и самих тромбоцитов как возбудимой клеточной структуры. Рецепторы через систему ГТФ-зависимых регуляторных белков связаны с ферментами, образующими в цитоплазме вторичные мессенджеры, которые повышают концентрацию свободных ионов кальция. Последние вызывают активацию ферментных систем, обеспечивающих передвижение внутрь и наружу гликопротеинов, выполняющих адгезивную функцию.

Рецепторы тромбоцитов условно можно разделить на первичные и вторичные. Первичные рецепторы реагируют непосредственно на действие индуктора, вторичные становятся доступными в процессе активации тромбоцитов.

Гемостатический процесс взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой включает в себя образование первичного (тромбоцитарного) тромба, сгустка фибрина и формирование тромба (см. цветную вклейку рис. 1). Активация тромбоцитов возникает при дисфункции и повреждении стенки сосуда, когда субэндотелиальные элементы (коллаген посредством фактора фон Виллебранда) вступают с ними в контакт. Возникает адгезия (распластывание и прилипание тромбоцитов к стенке сосуда) с последующим высвобождением содержимого гранул тромбоцитов и агрегацией клеток (взаимодействие тромбоцит–тромбоцит). Агрегированные тромбоциты в месте локального повреждения сосуда создают отрицательный заряд, что приводит к запуску механизма образования тромбина и фибрина (рис. 1.1).

Механизм адгезии тромбоцитов в артериальном русле определяется экспрессией на цитоплазматической мембране системы GP1b – V – IX, образующей рецептор для фактора фон Виллебранда. Эта система осуществляет важную связь между вне- и внутриклеточными процессами в условиях быстрого тока крови. Другие рецепторы – GP Ia-IIa GP IV или VI – осуществляют свои функции в венах в условиях замедленного тока крови. Если же они и действуют в артериальном кровотоке, то лишь после адгезии, опосредованной фактором фон Виллебранда. О важности функционирования рецептора, образуемого GP1b – V – IX, свидетельствуют клинические наблюдения за лицами, у которых отсутствуют GP1b и фактор фон Виллебранда и которые подвержены значительным кровотечениям.

На следующих стадиях агрегации тромбоцитов, образования и стабилизации первичного тромбоцитарного тромба ключевая роль принадлежит тромбоцитарным рецепторам GP IIb/IIIa, которые могут присоединять фактор фон Виллебранда и другие адгезивные белки (фибриноген, тромбоспондин, фибронектин). Можно считать, что адгезия, вызываемая различными индукторами, в итоге осуществляется за счет экспозиции рецепторов GP IIb/IIIa к фактору фон Виллебранда, а при их агрегации – к фибриногену.

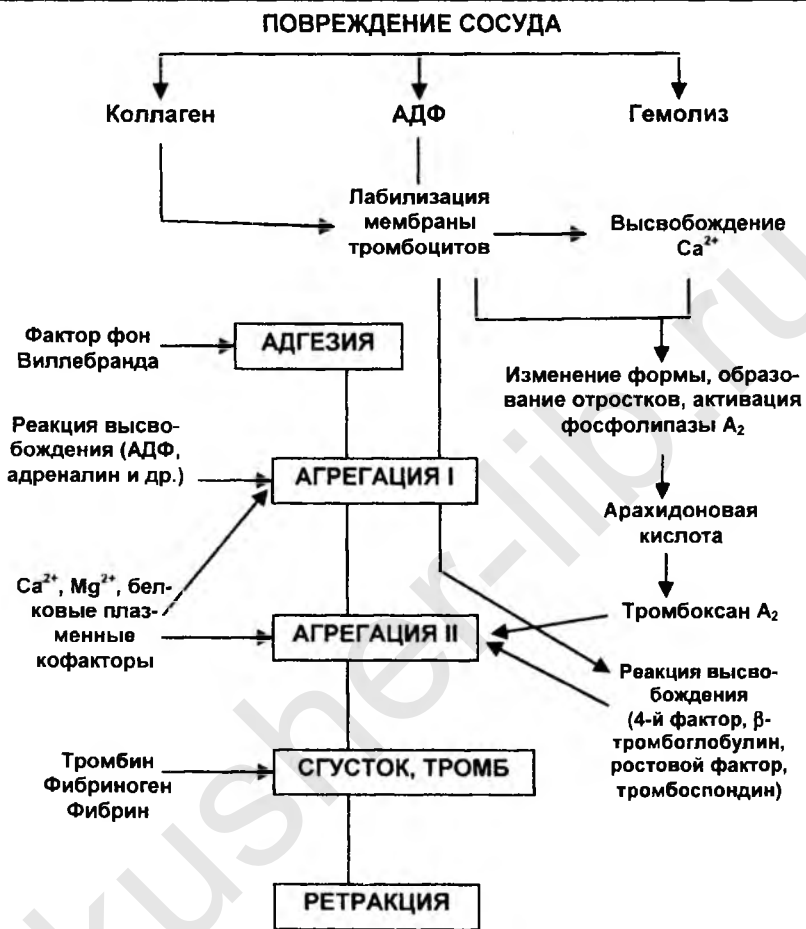


Рис. 1.1. Тромбоцитарный гемостаз [З.С. Баркаган, 2001]:

- ➔ - активация;
- - переход из одного состояния в другое

После адгезии тромбоциты начинают менять дисковидную форму на сферическую. При этом происходит экспозиция агонистов, активирующих тромбоциты, их синтез и высвобождение из гранул (рис. 1.1). К таким агонистам относятся коллаген, который содержится в субэндотелии, тромбин, который образуется на поверхности активированного тромбоцита или на другой анионной фосфолипидной поверхности; адениндинуклеотид (АДФ), высвобождающийся из поврежденных эритроцитов или секретируемый из

плотных гранул активированных тромбоцитов; циркулирующий адреналин и арахидоновая кислота, высвобождающаяся из липидных депо тромбоцитов и метаболизирующаяся в мощный агонист тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ).

В процессе агрегации тромбоцитов существенную роль играют ионы кальция, фибриноген, способный образовывать "мостики" между агрегирующими тромбоцитами, и тромбоспондин. Тромбоспондин усиливает межклеточное взаимодействие, превращая обратимые микро- и макроагрегаты в необратимые структуры. Следовательно, размер и обратимость агрегатов тромбоцитов определяется реакцией фибриногена с тромбоспондином.

Стабилизирующая роль тромбоспондина в процессе агрегации тромбоцитов отражает лишь одну из многих реакций этой полифункциональной молекулы. Кроме участков связывания с фибриногеном тромбоспондин имеет домены, специфически взаимодействующие с фибронектином, гепарином, плазминогеном, белком, богатым гистидином, коллагеном, тромбином. Тромбоспондин обнаружен в клетках эндотелия, миоцитах и других структурах.

Фибронектин – внеклеточный матричный белок, состоящий из нескольких структурно-функциональных доменов, устойчивых к действию протеиназ. Домены фибронектина взаимодействуют с коллагеном, фибрином, гепарином, а также обеспечивают прикрепление клеток к фибриллам внеклеточного матрикса.

Тромбоциты при их адгезии к месту повреждения сосудистой стенки не только высвобождают проагрегационный фактор  $TxA_2$ , но и одновременно стимулируют высвобождение эндопероксида, которые потенцируют синтез в сосудистой стенке дезагрегационного фактора простаглицлина. Нарушение баланса между указанными двумя факторами в сторону преобладающей активности проагрегационной способности крови рассматривается как важный фактор риска развития тромбоза и атеросклероза (рис. 1.2).

Важная роль в формировании тромбоцитарного тромба принадлежит ионам кальция, которые могут запасаться в плотной тубулярной системе. Повышение концентрации ионов кальция, высвобождающегося в цитоплазму из плотной тубулярной системы тромбоцитов, обуславливает изменение формы клеток, агрегацию, высвобождение арахидоновой кислоты и генерацию эндопероксидов простаглицлинов, реакции высвобождения  $\alpha$ -гранул, плотных гранул, лизосомальных гранул.

Плотная тубулярная система вместе с мембраной клетки являются основным местом локализации кальцийзависимой АТФазы и аденилатциклазы – фермента, который вместе с фосфодистеразой контролирует уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата ( $\text{цАМФ}$ ). Снижение содержания  $\text{цАМФ}$  вызывает агрегацию тромбоцитов. Увеличение концентрации  $\text{цАМФ}$  в тромбоцитах приводит к удалению ионов кальция из цитоплазмы в запасники и ингибированию всех функций тромбоцитов, в результате чего происходит дезагрегация тромбоцитов, дефосфорилирование, деполимеризация белков и нормализация цитоскелета клеток, не претерпевших вторичных, необратимых изменений.

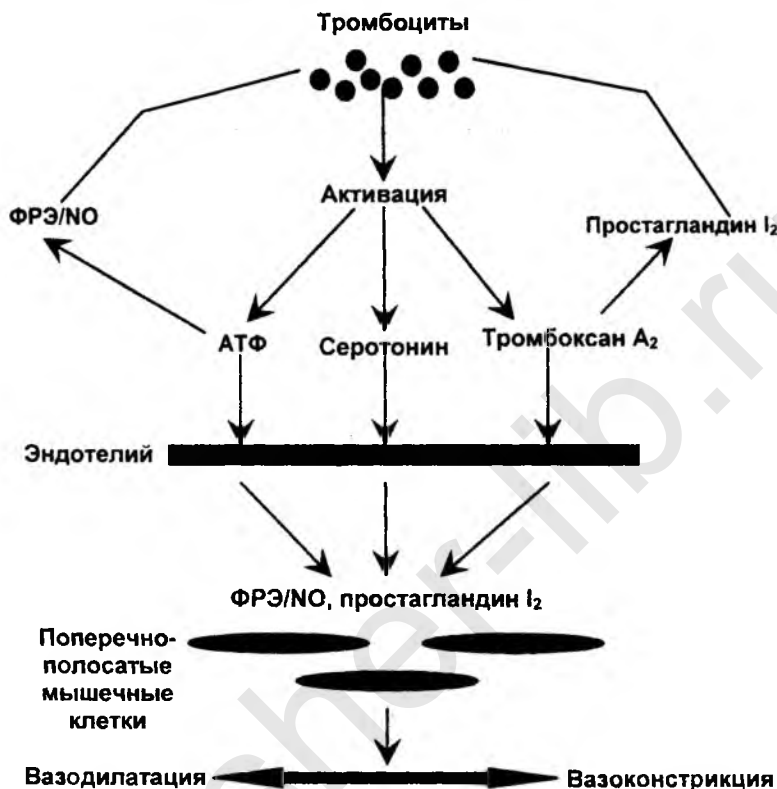


Рис. 1.2. Тромбоцитзависимая модуляция тонуса сосудов [М. Gawaz, 2001]:  
ФРЭ – фактор релаксации эндотелия

Одна из главных функций тромбоцитов после их активации в процессе свертывания крови заключается в экспонировании отрицательно заряженной фосфолипидной поверхности. В составе мембран тромбоцитов обнаруживаются липиды трех классов, но для свертывания крови наиболее важны глицерофосфолипиды, в частности фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины и фосфатидилсерины, упакованные в бислои. В наружном слое мембраны клеток, контактирующих с кровью, преобладают в основном фосфатидилхолин и сфингомиелин, которые обеспечивают их естественную атромбогенность.

После активации тромбоцитов ионы кальция индуцируют перераспределение молекул отрицательно заряженных фосфолипидов (фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина), экспонируя их на поверхности клеток.

Войдя в соприкосновение с плазмой крови, содержащей в высокой концентрации ионы кальция, молекулы фосфатидилсерина образуют кластеры, стабилизированные координационными связями. Это сопровождается образованием высокоаффинных связующих участков для факторов Va, VIIIa, IX, IXa и Xa. Таким образом, активированные тромбоциты представляют анионные фосфолипидные поверхности, на которых происходит сборка протромбиназных комплексов.

Гемостаз осуществляется в результате взаимодействия тромбоцитарной системы, структурно-клеточных составляющих стенки сосуда и плазменных факторов свертывания крови.

### **Плазменный гемостаз**

**Система свертывания крови** является одной из основных составных частей гемостаза. Это многоступенчатый (каскадный) ферментативный процесс, в котором последовательно активируются проферменты системы свертывания крови и фибринолиза. Продуктами каждой реакции являются ферменты, которые, в свою очередь, катализируют следующие реакции каскада. Весь каскад реакций направлен на превращение фибриногена в фибрин и образование полимерной фибриновой сети с последующей ее ковалентной стабилизацией. В этом процессе участвуют ферменты, неферментные белковые компоненты, ионы кальция, фосфолипиды. Коагуляционный гемостаз, хотя и называется вторичным, осуществляется не строго последовательно за сосудисто-тромбоцитарным (первичным) гемостазом, а частично функционирует сопряженно с первичным.

Факторы свертывания крови по международной номенклатуре обозначаются римскими цифрами, активированные факторы обозначаются римскими цифрами с индексом "а". Перечень и принятая нумерация основных компонентов системы свертывания крови и фибринолиза, их функции, содержание в плазме крови, а также их минимальная концентрация или активность, необходимая для обеспечения функционирования гемостаза, приведены в табл.1.2.

Важной особенностью этого многоступенчатого ферментативного процесса является то, что в нем от момента запуска до конечного этапа происходит интенсивное наращивание числа последовательно активируемых молекул, а также увеличивается содержание компонентов каждого следующего этапа активации. Кроме того, широко распространенный механизм положительной обратной связи способствует ускорению реакций начальных этапов свертывания. Например, фактор Xa и тромбин значительно повышают активность факторов Va и VIIIa – двух важнейших белков-кофакторов. Более того, тромбин является клеточным агонистом, стимулирует тромбоциты и эндотелиальные клетки, что ведет к экспозиции отрицательно заряженных фосфолипидных поверхностей. Большая часть реакций каскада системы свертывания протекает не в свободном растворе, где они слишком рассеяны, а на поверхности фосфолипидных мембран при наличии ионов кальция, определяющих их пространственное сближение путем специфической сорбции у кластеров отрицательно заряженных фосфолипидов (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин).

Компоненты системы свертывания крови и фибринолиза

Компонент системы гемостаза	Содержание в плазме крови, г/л	Направленность действия	Необходимый минимальный уровень, %
1	2	3	4
I (фибриноген)	1,8 – 4,0	Под действием тромбина превращается в фибрин Адгезия и агрегация тромбоцитов	25
II (протромбин)	0,1	Витамин К-зависимый фактор. Активируется Ха+Va+фосфолипиды+Ca <sup>2+</sup>	30
IIa (тромбин)	0	Превращает фибриноген в фибрин, активирует факторы V, VIII, XIII, PC, тромбоциты	
V (проакцелерин)	0,01	Активируется фактором IIa	10 – 15
Va	–	При наличии Ca <sup>2+</sup> участвует в активации фактора II фактором Ха	–
VII (проконвертин)	0,005	Витамин К-зависимый фактор	5 – 10
VIIa	–	Активирует фактор X при внешнем пути активации системы свертывания крови	–
VIII:C Антигемофильный фактор	0,01 – 0,02	Кофактор активации фактора X тромбином по внутреннему пути свертывания крови	20 – 35
VIII:vWF Макромолярный белковый комплекс	–	Адгезивный белковый комплекс	–
IX (фактор Кристмаса)	0,003 – 0,005	Витамин К-зависимый фактор Активируется фактором XIa + Ca <sup>2+</sup>	20 – 30
IXa	–	Участвует в активации фактора X по внутреннему пути системы свертывания крови	–
X (фактор Стюарта – Прауэра)	0,01	Витамин К-зависимый фактор Активируется фактором VIIa+тромбопластин (внешний путь) или IXa + VIII + фосфолипиды (внутренний путь)	10 – 20
Xa	–	Активирует фактор II (протромбин)	–
XI PTA-фактор	0,05	Активируется XIIa + прекалликреин + кининоген + контактная поверхность	–
XIa	–	Активирует фактор IX	–
XII (фактор Хагемана)	0,03	Активируется: контактная поверхность + калликреин + кининоген	–

1	2	3	4
XIIa	--	Контактная активация внутреннего пути свертывания крови	--
XIII (фибринстабилизирующий фактор)	0,01	Активируется фактором IIa+Ca <sup>2+</sup>	3 – 5
XIIIa	--	Ковалентная прошивка фибрина	--
Прекалликреин	0,05	Активируется фактором XIIa	--
Калликреин	--	Контактная активация внутреннего пути свертывания крови	--
НМВкининоген	0,07	Превращается в брадикинин под действием калликреина, кофактор в контактной активации внутреннего пути свертывания крови	--
Протеин С (РС)	0,004	Витамин К-зависимый белок. Активируется комплексом тромбин+тромбомодулин+Ca <sup>2+</sup>	30 – 40
Активированный РС (АРС)	--	Инактивирует факторы Va, VIIIa и PAI-1	--
Протеин S (PS)	0,01	Витамин К-зависимый белок. Кофактор инактивации факторов Va, VIIIa и PAI-1	--
АТ-III	0,29	Ингибитор факторов IIa, IXa, Xa, калликреина	40 – 50
Плазминоген (Пг)	0,216	Предшественник плазмина. Активируется ТАП и УПА	--
Плазмин		Осуществляет лизис фибриновых сгустков	--
ТАП (тканевой активатор плазминогена)	$4 - 5 \cdot 10^{-12}$	Активатор Пг	--
УПА (активатор плазминогена урокиназного типа)	$8 \cdot 10^{-12}$	Активатор Пг	--
РАI-1 (ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа)	$6 - 85 \cdot 10^{-12}$	Ингибирует ТАП и УПА	--
$\alpha_2$ - Макроглобулин	1,6	Ингибирует фактор IIa, калликреин и другие протеиназы	--
$\alpha_2$ - Антиплазмин	0,06	Ингибирует плазмин	--
РС ингибитор	0,004	Ингибирует АРС	--
$\alpha_1$ - Антитрипсин	2,1	Ингибитор факторов IIa, XIa, калликреина, трипсина, эластазы	--

Процесс свертывания крови условно делят на три этапа: на первом этапе формируется протромбиназный комплекс; на втором этапе происходит превращение ключевого профермента системы свертывания крови – протромбина – в тромбин и на третьем этапе происходит превращение фибриногена в фибрин-мономер с последующей его полимеризацией и ковалентной стабилизацией сгустка под действием фибринстабилизирующего фактора XIII, который активируется тромбином.

**Внутренний механизм свертывания крови** реализуется следующим образом. При повреждении эндотелия поверхность коллагена, активированных тромбоцитов или чужеродная отрицательно заряженная поверхность являются высокоаффинными для фактора XII и высокомолекулярного кининогена, находящегося в комплексе с прекалликреином и фактором XI. Образование комплекса приводит к активации компонентов, что выражается в изменении молекулярной структуры каждого белка. При этом прекалликреин превращается в калликреин, неактивный фактор XII путем изменения конформации превращается в активный фактор XIIa, который в результате ограниченного протеолиза стимулирует образование калликреина. Калликреин, в свою очередь, усиливает активацию фактора XII. Фактор XIIa при наличии высокомолекулярного кининогена активирует фактор XI, который превращает фактор IX в фактор IXa. Фактор IXa вместе с фактором VIII, фосфолипидами и ионами кальция образуют комплекс, который активирует фактор X. Активированный фактор Xa при наличии фактора Va превращает протромбин (фактор II) в тромбин (рис.1.3).

Фактор VIII содержится в плазме в основном в форме нековалентного комплекса с фактором фон Виллебранда, его коагуляционная функция заключается в ускорении превращения фактора X в активную форму (при наличии фактора IXa). При снижении или отсутствии факторов VIII и IX наблюдается гемофилический синдром, классические гемофилии A и гемофилии B, которые характеризуются геморрагическим состоянием.

**Внешний механизм свертывания крови** резервный, мобилизуется организмом при чрезвычайных обстоятельствах, свертывание крови происходит очень быстро. Иницируется свертывание крови тканевым фактором (ТФ), который при наличии ионов кальция образует комплекс с циркулирующим в крови фактором VII. Комплекс VIIa – ТФ активирует фактор X, превращая его в активную форму. Затем фактор Xa при наличии ионов кальция на фосфолипидной поверхности связывается с фактором V. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая профермент протромбин в активный фермент тромбин.

*Тканевой фактор (ТФ)* – трансмембранный гликопротеин, который содержится в мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток, моноцитов, макрофагов. Как интегральный белок, ТФ функционирует не самостоятельно, а в комплексе с фосфолипидной матрицей, которая в процессе повреждения наружной клеточной мембраны претерпевает изменения, заключающиеся в потере нормального асимметричного распределения своих липидов и переносом молекул фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина с внутреннего листка бислоя на наружный.





цессах активации и инактивации фактора VII как в обратноотрицательной, так и в обратноположительной связи.

Деление процессов свертывания крови на внутренний и внешний пути условно, так как существуют механизмы взаиморегуляции. При незначительном повреждении сосудистой стенки ТФ в комплексе с фактором VIIa активирует фактор IX. Фактор IXa образует комплекс с фактором VIII при наличии ионов кальция и фосфолипидов. Этот комплекс активирует фактор X. Такой путь носит название альтернативного, усиливающего механизма активации, который ведет к появлению небольшого количества тромбина, недостаточного для фибринообразования, но способствующего активации клеточного гемостаза. Превращение фактора IX в активную форму катализируется также фактором Xa. Помимо активации ферментов усиливающий механизм включает в себя образование активной формы фактора VIII, выполняющей кофакторную функцию в тройном энзиматическом комплексе фосфолипидная поверхность – фактор VIIIa – фактор IXa. Последний эффективно катализирует активацию фактора X и тем самым обеспечивает образование тромбина в концентрации, достаточной для остановки кровотечения.

Таким образом, как внутренний, так и внешний пути активации крови объединяются на этапе образования протромбиназного комплекса и активации протромбина. Превращение протромбина в тромбин – быстропротекающий процесс, который осуществляется под действием факторов Xa и Va на фосфолипидной мембране при наличии ионов кальция. Для проявления полной биологической активности фактор Xa нуждается в ионах кальция, которые индуцируют конформационные изменения. Во время процесса активации протромбина от его молекулы отщепляется Gla-домен и кринглы (42% молекулы протромбина), которые остаются связанными с фосфолипидной поверхностью, а молекула тромбина, обладающая меньшим сродством к ней, переходит в кровоток. Протромбин может расщепляться образующимся тромбином до промежуточного продукта (претромбина). Претромбин физиологически неактивен. Таким образом, расщепление протромбина под действием тромбина вызывает снижение свертывающего потенциала крови и является регуляторным процессом по принципу обратной связи.

*Тромбин* – мультифункциональная сериновая протеиназа, которая отщепляет от молекулы фибриногена (фактора I) фибринопептиды A и B с последующим образованием фибрина, активирует факторы V, VIII, XIII, в комплексе с тромбомодулином активирует PC; взаимодействуя с тромбиновыми рецепторами на тромбоцитах, вызывает агрегацию тромбоцитов; на поверхности фибробластов оказывает митогенный эффект, на макрофагах – хемотаксис, на эндотелиальных клетках – пролиферацию.

*Протромбин* относится к витамин K-зависимым белкам (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины C, S и Z и ряд белков костной ткани). При недостатке витамина K (антигеморрагический витамин) нарушается посттрансляционное  $\gamma$ -карбоксилирование витамин K-зависимых белков. Часть этих белков, не подвергаясь  $\gamma$ -карбоксилированию, выделяется в кровь,

однако они функционально неактивны, поскольку не связывают ионы кальция и не участвуют в процессе свертывания крови. Декарбоксилированные формы этих белков получили наименование PIVKA II, PIVKA VII и т. д. (PIVKA – протеин, образующийся в отсутствие витамина К).

При лечении антикоагулянтами непрямого действия (антагонистами действия витамина К–варфарина, кумарина и др.) необратимо подавляется действие  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы. Скорость снижения функциональной активности отдельных витамин К-зависимых факторов обусловлена разными скоростями распада этих белков в организме и соответствует интенсивности их синтеза в печени. Так, после приема не прямых антикоагулянтов активность фактора VII у людей снижается наиболее резко – на 19% в час, факторов IX и X – на 2%, протромбина – на 1% в час. Передозировка препаратами кумаринов может привести к кровотечению.

Первичная недостаточность витамина К у человека встречается редко. Он достаточно широко распространен в растительных и животных продуктах. Более того, витамин К продуцируется бактериями, находящимися в кишечнике человека. Однако длительное лечение антибиотиками, которые подавляют кишечную флору, может быть причиной гиповитаминоза.

**Образование фибрина.** Весь каскад ферментативных реакций системы свертывания крови направлен на образование тромбина, под действием которого фактор I – фибриноген превращается в фибрин. Конечная фаза свертывания крови характеризуется трансформацией фибриногена в волокна фибрина, которые образуют основной каркас сгустка крови. Условно превращение фибриногена в фибрин можно разделить на три этапа.

На *первом этапе* молекула фибриногена представляет собой гликопротеин, состоящий из трех пар полипептидных цепей (A $\alpha$ , B $\beta$  и  $\gamma$ ), образующих две идентичные субъединицы, соединенные между собой дисульфидными связями. Тромбин отщепляет в N-концевой зоне A $\alpha$ -цепей фибринопептиды A, в результате чего образуются молекулы фибрин-мономера. Молекулы фибрин-мономера могут образовывать комплексы с фибриногеном, продуктами деградации фибриногена/фибрина (фрагментами X, D и ДД). Такие растворимые фибрин-мономерные комплексы находятся в кровотоке при развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Повышение содержания в плазме крови фибринопептидов и наличие растворимого фибрина рассматривается как маркер развития ДВС-синдрома.

На *втором этапе* происходит процесс полимеризации молекул мономерного фибрина. Отщепление первой пары фибринопептидов A приводит к экспонированию двух пар специфических центров полимеризации, комплексных центрам, расположенным в C-концевой зоне фибриногена. После отщепления первой пары фибринопептидов начинается процесс полимеризации с образованием промежуточных полимеров – протофибрилл. Протофибриллы представляют собой двунитчатые структуры, состоящие из молекул фибрина, которые взаимодействуют друг с другом за счет специфических центров полимеризации. Образование протофибрилл ускоряет процесс отщепления второй пары фибринопептидов от B $\beta$ -цепей.

Латеральная ассоциация протофибрилл приводит к образованию фибриновых волокон.

На *третьем этапе* ковалентная прошивка фибринового сгустка фактором XIII стабилизирует его. Активация фактора XIII осуществляется тромбином при наличии ионов кальция.

**Ингибиторы системы свертывания крови.** Важную роль в поддержании жидкого состояния крови играют первичные антикоагулянты, к которым относятся АТ-III, РС,  $\alpha_2$ -макрोगлобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин.

Начальные этапы свертывания крови блокирует ингибитор пути тканевого фактора, который является ингибитором протеиназ, участвующих в инициации свертывания, а также эффективно ингибирует фактор Ха, включенный в протромбиназный комплекс. В крови содержится как свободная форма ингибитора, так и связанная липопротеинами неактивная форма.

АТ-III является одним из основных физиологических ингибиторов тромбина и некоторых других активированных факторов свертывания (IXa, Ха, XIa, XIIa, калликреина). АТ-III осуществляет постепенное прогрессирующее воздействие на тромбин или фактор Ха путем образования эквивалентных комплексов, которые удаляются из кровотока. Реакция ингибирования ферментов АТ-III в значительной степени зависит от наличия анионных гликозаминогликанов, таких как гепарин и гепаринсульфат. В связи с этим АТ-III считают кофактором гепарина. Добавление гепарина увеличивает ингибиторную активность антитромбина в 5000 раз и ускоряет его взаимодействие с тромбином.

Следует подчеркнуть, что для эффективного ингибирования тромбина необходимо образование тройного комплекса антитромбин – тромбин – гепарин, что возможно только при использовании нефракционированного высокомолекулярного гепарина. При использовании низкомолекулярных гепаринов образуется двойной комплекс антитромбин – гепарин, который эффективно ингибирует активную форму фактора X, но менее эффективен при ингибировании тромбина (см. цв. вкл., рис. II).

РС является одним из ключевых проферментов физиологического механизма антикоагуляции. Его активация является важнейшим защитным механизмом в ответ на тромбогенный стимул. Активируется РС комплексом тромбин–тромбомодулин. Тромбомодулин является высокоаффинным рецептором для тромбина и экспрессируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, тромбоцитах, моноцитах, тканевых макрофагах. Связывание тромбина с тромбомодулином блокирует прокоагулянтную активность тромбина. Таким образом, тромбомодулин действует как своего рода "переключатель" субстратной специфичности тромбина.

**Активированный РС (APC)** – сериновая протеиназа, обладающая антитромботическими и противовоспалительными свойствами. APC инактивирует факторы VIIIa и Va путем ограниченного протеолиза, ингибируя тем самым генерацию двух ключевых ферментов свертывания крови – факторов Ха и тромбина (рис. 1.4). Эти реакции усиливаются при наличии ионов кальция, фосфолипидов и протеина S (PS).

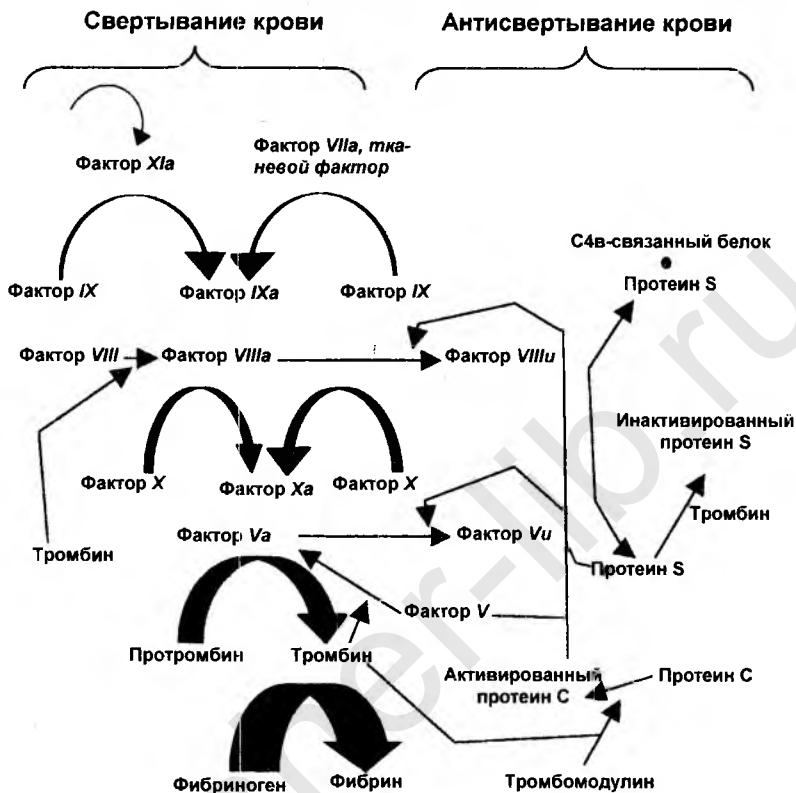


Рис. 1.4. Схема баланса между про- и антикоагулянтными звеньями системы гемостаза

APC не только ингибирует свертывание крови, но также влияет на фибринолиз, стимулируя его связыванием PAI-1.

Нейтрализация PC осуществляется несколькими ингибиторами, содержащимися в плазме крови: ингибитор PC,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_2$ -антиплазмин.

$\alpha_1$ -Антитрипсин является ингибитором тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина.

C<sub>1</sub>-Инактиватор описан как ингибитор плазмина, калликреина и факторов XIIa, XIa.

$\alpha_2$ -Макроглобулин ( $\alpha_2$ -M) – гликопротеин плазмы крови, на долю которого приходится около 25–30% всего антитромбинового потенциала плазмы.

мы крови. Известны две функции  $\alpha_2$ -М: первая связана с быстрым и своевременным выведением из кровотока комплексов ингибиторов (АТ-III,  $\alpha_2$ -антиплазмина, С1-эстеразы) с соответствующими ферментами, а вторая – нейтрализация активированных протеиназ крови при низкой концентрации вышеуказанных ингибиторов.  $\alpha_2$ -М участвует в иммунных реакциях, влияя на ответ иммунокомпетентных клеток на различные стимулы, а также контролирует способность макрофагов и нейтрофилов мигрировать в очаги воспаления. Макроглобулин определяет интенсивность синтеза и освобождения некоторых растворимых медиаторов, регулируя интенсивность взаимодействия сенсibilизированных лимфоцитов со специфическим антигеном. Его значение возрастает при врожденном или приобретенном дефиците основных ингибиторов протеиназ. Комплексы  $\alpha_2$ -М с протеиназами удаляются из циркуляции рецептор-опосредованным путем.

**Фибринолитическая система** играет важную роль во многих физиологических процессах: миграция клеток, ремоделирование тканей, удаление внеклеточных отложений фибрина, находящихся вне кровообращения (в почечных канальцах, матке, слезном канале, желчных протоках, канальцах грудных желез и др.). Протеиназы фибринолитической системы принимают участие в инвазии опухолей и метастазировании, атеросклерозе, иммунологических, воспалительных процессах, аллергических реакциях. Однако основная функция фибринолитической системы состоит в поддержании крови в жидком состоянии и растворении образующихся в кровотоке сгустков. Центральная реакция фибринолиза – превращение Пг в плазмин реализуется эндогенными и экзогенными активаторами (рис. 1.5).

Основной физиологический путь активации Пг (эндогенный) реализуется за счет тканевого активатора плазминогена, продуцируемого клетками эндотелия сосудов. Активация Пг происходит на поверхности фибринового сгустка, где находятся все необходимые для этого процесса компоненты. Второй физиологический активатор Пг – активатор урокиназного типа – участвует в индукции ассоциированного с клеточной поверхностью протеолиза путем активации Пг. В эндогенном пути активации Пг в плазмин может принимать участие фактор Хагемана.

Экзогенный путь активации заключается в превращении Пг в плазмин стрептокиназой, урокиназой и тканевым активатором плазминогена, препараты которых вводят в организм с лечебной целью.

Сорбированный на фибрине плазмин в значительной степени защищен от ингибирующего действия  $\alpha_2$ -антиплазмина (физиологический ингибитор плазмина), что делает возможным лизис фибринового сгустка при наличии ингибитора. После гидролиза фибрина до растворимых фрагментов плазмин высвобождается в кровеносное русло, где быстро и необратимо ингибируется  $\alpha_2$ -антиплазмином.



Рис. 1.5. Фибринолитическая система гемостаза

Ингибирование фибринолиза может происходить под действием PAI, такими как PAI-1 и PAI-2, или на уровне плазмина –  $\alpha_2$ -антиплазмином. Одним из основных регуляторов активности протеолитических ферментов крови и тканей является также  $\alpha_2$ -макроглобулин. Он образует комплексы с сериновыми протеиназами, ингибируя их.

Существует группа модуляторов фибринолитической системы, к которой относят витронектин, тромбоспондин, тетранектин и др., обладающие способностью ингибировать или стимулировать процесс фибринолиза. Так, витронектин взаимодействует с функционально активным PAI-1, что усиливает стабильность последнего.

**Плазминоген (Пг)** – профермент плазмина, сериновой протеиназы семейства химотрипсина, обнаружен в биологических жидкостях и некоторых тканях организма. Пг циркулирует в крови в мономерной форме или в комплексе с  $\alpha_2$ -антиплазмином, гистидин-богатым гликопротеином, фибриногеном. Концентрация его в плазме крови практически здоровых людей колеблется от 1,2 до 2 мкмоль/л.

Все физиологические активаторы Пг (ТАП, УПА, калликреин, фактор XIa и фактор XIIa) катализируют гидролиз связи Arg<sub>561</sub>–Val<sub>562</sub> полипептид-

ной цепи плазминогена, в результате которого образуется активный фермент – плазмин.

Основной синтез Пг происходит в печени и в меньшей степени в почках, эозинофилах, клетках микроглии мозга, семенниках. Уровень Пг в крови снижен у плода и новорожденных, больных циррозом печени, а увеличение его содержания наблюдается на последних месяцах беременности, при инфекционных болезнях и злокачественных опухолях.

*Тканевой активатор плазминогена (ТАП)* – сериновая протеиназа. Молекула ТАП – одноцепочечный гликопротеин, который превращается в двухцепочечную молекулу вследствие ограниченного гидролиза полипептидной цепи плазмином, калликреином или фактором Ха. Свободные одно- и двухцепочечная формы ТАП имеют одинаковые плазминоген-активирующие свойства, но на поверхности фибрина одноцепочечная форма сразу превращается в двухцепочечную, которая активирует Пг на поверхности фибрина в 30 раз быстрее. Активность ТАП увеличивается в результате взаимодействия с белковым эфактором за счет протеолитического расщепления его полипептидной цепи.

Единственным известным физиологическим субстратом ТАП является участок плазминогена Arg<sub>561</sub> – Val<sub>562</sub>, что свидетельствует о высокой специфичности его активного центра. В физиологических условиях ТАП активирует Пг преимущественно при наличии макромолекул (фибрина, компонентов экстрацеллюлярного матрикса) или клеточных рецепторов.

ТАП синтезируется эндотелиальными клетками стенок малых вен. В меньшей степени синтез происходит в малых артериях, а также в лимфатических сосудах. Освобождение ТАП в кровеносное русло происходит по двум механизмам: быстрое освобождение из клеточного пула, где ТАП накапливается, или медленное – синтезом *de novo*. Венозные закупорки, физические упражнения, некоторые вещества – катехоламин, брадикинин или дезамино 8-Д-Арг-вазопрессин (DDAVP) – вызывают быстрое повышение (меньше чем за минуту) уровня ТАП в кровотоке вследствие высвобождения его из клеток эндотелия. Группа других веществ-стимуляторов, таких как тромбин, гистамин, бутират, фибробластный фактор роста, бутанол, алкогольпроизводные и ретиноиды, стимулируют синтез ТАП.

В норме концентрация ТАП в плазме крови составляет 4 – 5 нг/мл, активность – 2,05 IU/мл. Период полужизни ТАП в русле крови человека составляет 5 мин, после чего белок инактивируется клетками печени.

*Активатор плазминогена урокиназного типа (УПА)* играет центральную роль в регуляции экстрацеллюлярного протеолиза в разнообразных физиологических и патологических процессах: при воспалительных процессах, инволюции органов, инвазийном росте трофобластов и опухолевых клеток. Продуцируется, главным образом, почками и фибробластами, а также полиморфноядерными лейкоцитами, стимулированными макрофагами и опухолевыми клетками, в виде одноцепочечной молекулы, которая может быть активирована плазмином (превращена в двухцепочечную форму), плазменным калликреином, трипсином. Далее двухцепочечная форма



УПА может переходить в низкомолекулярную форму (около 30 кДа), которая сохраняет каталитическую активность.

Активация Пг УПА регулируется специфическим рецептором (УПАР, CD87), который экспрессируется лейкоцитами и опухолевыми клетками. Связывание одно- и двухцепочечной форм УПА с рецептором происходит в соотношении 1 : 1, а низкомолекулярная форма УПА не проявляет существенного сродства. Околклеточная локализация плазминового протеолиза, вызванного УПА, объясняется превращением одноцепочечной формы УПА после взаимодействия с высокоаффинным УПАР в активную (двухцепочечную) форму. Неравномерное распределение УПАР по поверхности клетки может направлять протеолиз в определенные места межклеточных контактов. Таким образом, образование плазмина, способного прямо или косвенно вызывать деградацию наиболее важных компонентов внеклеточного матрикса, является основным процессом, обеспечивающим физиологические реакции, которые требуют клеточной инвазии. В этом состоит фундаментальное различие между физиологической ролью УПА и ТАП.

Период полужизни УПА в плазме крови составляет около 3 мин, после чего белок инактивируется клетками печени. Его концентрация в плазме крови несколько превышает таковую ТАП, составляя 150 пМ (0,008 мг/мл).

*Ингибиторы активаторов плазминогена.* Процесс фибринолиза контролируется содержащимися в организме специфическими ингибиторами протеолитических ферментов.

*Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI)* – гликопротеины, которые важны для регуляции функционирования фибринолитической системы и деградации внеклеточного матрикса. Ингибиторы активаторов Пг (сериновых протеиназ) принадлежат к суперсемейству серпинов. В настоящее время известны четыре ингибитора активаторов Пг:

- тип 1 (PAI-1) – ранее именовался как PAI эндотелиальных клеток;
- тип 2 (PAI-2) – ранее был известен как плацентарный PAI;
- тип 3 (PAI-3) – идентичен ингибитору APC;
- протеазный нексин 1 (ПН 1), или глиальный фактор роста нервов.

*PAI-1* – основной ингибитор активаторов Пг, который содержится в плазме крови, культуре эндотелиальных и мышечных клеток, тромбоцитах и клетках печени. В норме активность PAI-1 в плазме крови колеблется в широких пределах – от 0,5 до 15 МЕ/мл, а концентрация антигена – от 6 до 85 нг/мл.

Серпины образуют устойчивые комплексы с протеиназами-мишенями в соотношении 1 : 1, которые не распадаются под воздействием додецилсульфата натрия. PAI-1 взаимодействует с одно- и двухцепочечными формами ТАП и с двухцепочечной формой УПА. Активные формы PAI-1 могут переходить в латентную форму.

В плазме крови функционально активный PAI-1, в отличие от латентного, связывается с витронектином – гликопротеином, который опосредует клеточную адгезию и взаимодействует с белками системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза. В результате такого комплексообразо-

вания стабилизируется активная конформация белка, ослабляется окислительная инактивация, а также обеспечивается его накопление в межклеточном матриксе в активной форме в течение более 24 ч. Комплексообразование с витронектином превращает PAI-1 в эффективный ингибитор тромбина. Однако регуляторная роль этого комплекса незначительна в связи с его низкой концентрацией. Синтез PAI-1 происходит в эндотелиальных клетках. Период полужизни в русле крови составляет от 5 до 15 мин, а концентрация максимальна утром и снижается во второй половине дня. Ингибиторная активность PAI-1 на два порядка выше, чем у PAI-2 и ингибитора активированного РС – PAI-3.

PAI-2 – одноцепочечный белок, который существует во внеклеточной (гликозилированной) и внутриклеточной (негликозилированной) формах. Концентрация PAI-2 в плазме крови незначительна, однако во время беременности она возрастает до 100 – 300 нг/мл. Продуцируется в плаценте клетками трофобластического эпителия, а также макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, кератиноцитами и некоторыми другими клетками. PAI-2 ингибирует УПА и двухцепочечную форму ТАП, образуя эквимольные комплексы.

PAI-3 известен как ингибитор активированного РС. Его концентрация в плазме крови составляет 2 – 5 мкг/мл, он обнаружен также в моче. Около 30% ингибитора, содержащегося в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, выделяется после стимуляции АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином или пептидом, активирующим тромбиновый рецептор. Секретированный PAI-3 обнаруживается на поверхности активированных тромбоцитов и микровезикул. PAI-3 ингибирует активированный РС, двухцепочечные формы ТАП, УПА, тромбин, фактор Ха, фактор XIa, но точная функция его неизвестна. Предполагается, что он является главным ингибитором РС в плазме крови. PAI-3 связывается с гепарином, что обуславливает 50-кратное усиление ингибиторной функции по отношению ко всем перечисленным ферментам.

Протеазный нексин 1 (ПН-1) называют также глиальным фактором роста нервов. В плазме крови он не определяется. Продуцируется клетками головного мозга, а также некоторыми клеточными линиями. ПН-1 проявляет свойства быстрого ингибитора УПА, плазмина, тромбина, плазменного калликреина и трипсина и менее эффективен в отношении ТАП.

$\alpha_2$ -Антиплазмин ( $\alpha_2$ -АП) – ингибитор плазмина, представляет собой одноцепочечный гликопротеин, принадлежащий к числу сывороточных  $\alpha_2$ -глобулинов. 70% находящегося в плазме  $\alpha_2$ -АП связывается с плазмином, остальная часть функционально неактивна, что объясняется отсутствием С-концевого 26-членного пептида, который, вероятно, содержит плазмин-связывающий участок. *In vitro*  $\alpha_2$ -АП кроме плазмина реагирует с трипсином, плазменным калликреином, тромбином, фактором XIa, химотрипсином. Процесс ингибирования указанных ферментов, кроме плазмина и трипсина, замедленный. Поэтому маловероятно, что  $\alpha_2$ -АП осуществляет физиологический контроль этих ферментов. Концентрация  $\alpha_2$ -АП в плазме крови составляет 1 мкМ (70 мг/л).

Физиологическая роль  $\alpha_2$ -АП заключается в защите белков плазмы крови от неспецифического протеолиза ( $\alpha_2$ -АП инактивирует плазмин, освободившийся из сгустка после его деградации); в защите сгустка от преждевременного разрушения (ингибирует плазмин, который образовался в фибриновом сгустке в процессе активации плазминогена ТАП).

Учитывая вышеизложенное, *систему гемостаза* можно определить как комплекс взаимосвязанных физических, клеточных и биохимических процессов, который состоит из нескольких фаз:

- *фаза инициации прокоагулянтного ответа* развивается при нарушении сосудистого эндотелия и в результате взаимодействия экспонированных субэндотелиальных элементов с циркулирующими клетками крови;
- *фаза распространения* характеризуется образованием стабильного сгустка в области повреждения стенки сосуда. Образование сгустка определяется взаимодействием прокоагулянтных энзиматических комплексов, тромбоцитов и белков плазмы крови;
- в *фазе терминации* происходит ингибирование протеиназных комплексов путем прямого ингибирования ферментов или путем инактивации кофакторов ферментов. Эта фаза является критической в регуляции формирования сгустка. Ограничение процесса активации системы свертывания необходимо для предотвращения нежелательных тромбозмболических осложнений (ТЭО);
- *фаза элиминации (уничтожения сгустка)* является важнейшим этапом в процессе заживления (репарации) тканей и происходит с участием компонентов фибринолитической системы;
- *фаза репарации и регенерации поврежденной ткани* – финальный этап коагуляционного процесса.

## 1.2. Анализ состояния системы гемостаза

В клинической практике исследование системы гемостаза преследует следующие цели:

- выявление нарушений в системе гемостаза до проявления клинических признаков;
- определение степени нарушений в том или ином звене системы гемостаза путем определения содержания соответствующих маркеров;
- создание алгоритма диагностики нарушений системы гемостаза путем подбора наиболее информативных тестов для данной патологии;
- проведение контроля эффективности лечения антикоагулянтами прямого и непрямого действия или тромболитической терапии.

### Методы исследования

#### сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз нарушается при изменении сосудистой стенки (дистрофические, иммуноаллергические, неопластические, травматические капилляропатии), тромбоцитопении, тромбоцитопатии, сочетании капилляропатий и тромбоцитопений.

**Сосудистый компонент системы гемостаза.** Для характеристики сосудистого компонента гемостаза проводят пробу жгута или щипка. Принцип метода манжетной пробы, характеризующий резистентность микрососудов, основан на создании венозного стаза путем дозированного сжатия плеча манжетой от аппарата для измерения АД при давлении 80 мм рт. ст. в течение 5 мин. Затем подсчитывают появившиеся петехии. Если количество петехий превышает норму, то это говорит о снижении резистентности (повышенной ломкости) микрососудов.

Для проведения пробы щипка клиницист собирает под ключицей кожу большого в складку и делает щипок. У здоровых людей в течение 24 ч никаких изменений на коже не наблюдается. (З.С. Баркаган, 2001; Г.И. Назаренко, 2002).

**Тромбоцитарный компонент системы гемостаза.** К показателям, характеризующим тромбоцитарный компонент системы гемостаза, относятся длительность кровотечения, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с индукторами агрегации тромбоцитов, активность фактора фон Виллебранда.

Длительность кровотечения из микрососудов кожи определяют после дозированного прокола или проведения поперечных насечек кожи на ладонной поверхности верхней части предплечья в условиях венозного стаза (40 мм рт.ст.). Тесты проводятся методом Дьюке и методом Айви (З.С. Баркаган, 2001; Г.И. Назаренко, 2002). При резко выраженной тромбоцитопении, тяжелых формах качественной неполноценности тромбоцитов (тромбастения Гланцмана и др.) и особенно при болезни Виллебранда время кровотечения резко удлиняется. При гемофилии время кровотечения изменяется не так значительно, поскольку остановка кровотечений в зоне микроциркуляции обеспечивается в основном тромбоцитами, а не плазменными факторами. Однако при лечении антикоагулянтами и развитии ДВС-синдрома время кровотечения удлиняется.

Определение количества тромбоцитов чаще всего выполняется с помощью камеры Горяева и фазово-контрастного микроскопа. Нормальные пределы колебаний числа тромбоцитов в крови человека – от 170 до  $350 \cdot 10^9/\text{л}$ . Важной характеристикой состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является не только количество тромбоцитов, но и их форма. При наследственных тромбоцитопатиях наблюдаются формы с микроцидозом (синдром Вискотта – Олдрича) и преобладание гигантских кровяных пластинок (аномалии Бернара – Сулье и Мей-Хеглина).

Способность тромбоцитов к агрегации может быть оценена *in vitro* в богатой тромбоцитами плазме в присутствии индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин, ристомицин, арахидоновая кислота и ряд других агентов) путем измерения интенсивности светопропускания через суспензию тромбоцитов в перемешиваемой плазме крови. Регистрацию процесса агрегации тромбоцитов осуществляют с помощью специальных приборов – агрегометров, где графически регистрируются изменения формы тромбоцитов и образование агрегатов, влияющих на проходимость

светового потока. По мере агрегации тромбоцитов среда, в которой они были суспендированы, становится более прозрачной и интенсивность проходящего светового потока увеличивается. При воздействии малых доз агонистов агрегации, например при низких концентрациях АДФ ( $1 \cdot 10^{-7}$  М), на агрегатограмме регистрируется двойная волна агрегации: первая – под воздействием введенного в плазму извне стимулятора, вторая – за счет реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Вводимые извне большие дозы агонистов (АДФ  $1 \cdot 10^{-5}$  М) приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. При нарушении реакции высвобождения начальная агрегация, вызванная введением агониста, сменяется дезагрегацией.

Таким образом, при анализе агрегатограмм обращают внимание на общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая, полная, неполная, обратимая, необратимая). Анализируя полученные кривые агрегации, можно определить интенсивность и скорость агрегации. Следует отметить, что появление двухволновой агрегации при стимуляции АДФ и адреналином в концентрациях, вызывающих в норме обратимую агрегацию, свидетельствует о повышении чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой, неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрации 10 мкМ и больше – о нарушении реакции высвобождения тромбоцитов.

Анализ кривых агрегации тромбоцитов используется не только для изучения тонких механизмов физических свойств мембраны этих форменных элементов крови, а и для выявления способности различных химических соединений влиять на этот процесс с целью поиска новых лекарственных веществ, регулирующих свойства тромбоцитов.

Анализ процесса агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий.

В зависимости от функционально-морфологических характеристик тромбоцитов тромбоцитопатии делят на следующие группы:

- наследственные дезагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции высвобождения (тромбастиения Гланцмана, эссенциальная атромбия, аномалия Мей-Хеглина;
- парциальные дезагрегационные тромбоцитопатии – заболевания с врожденным дефектом агрегации с тем или иным агрегантом или снижением реакции высвобождения;
- нарушение реакции высвобождения. Для этой группы заболеваний характерно отсутствие второй волны агрегации при стимуляции малыми дозами АДФ и адреналином. Коллагенагрегация не выявляется;
- болезни, сопровождающиеся недостаточным накоплением и хранением медиаторов агрегации (серотонин, адреналин, АДФ и др.). При лабораторных исследованиях для этой группы характерны снижение всех видов агрегации и отсутствие второй волны агрегации.

При хирургических операциях нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в большинстве случаев обусловлены не нарушением

агрегационных и других функциональных свойств тромбоцитов, а наличии тромбocyтопении разной степени.

Для определения активности и содержания в плазме крови фактора фон Виллебранда используют целый ряд методов, с помощью которых можно выявить большинство форм болезни Виллебранда (снижение активности фактора фон Виллебранда в плазме крови). Значительное повышение активности фактора фон Виллебранда в плазме крови наблюдается при острых тромбозах, некоторых тромбофилиях, ДВС-синдроме, поражениях сосудистой стенки и свидетельствует о выходе фактора фон Виллебранда из эндотелия в кровь.

#### **Методы исследования плазменного (коагуляционного) гемостаза**

Тесты, используемые в клинической практике для характеристики состояния плазменного гемостаза, можно разделить на две группы.

**Скрининговые тесты** предназначены для характеристики основных компонентов коагуляционного гемостаза и выявления нарушений равновесия между отдельными звеньями системы гемостаза. К этой группе относятся, прежде всего, функциональные (хронометрические) тесты – время свертывания крови по Ли-Уайту, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, общая характеристика фибринолитической активности крови (лизис зуглобулиновой фракции); агрегация тромбоцитов и определение содержания фибриногена в плазме крови, а также определение маркеров ДВС-синдрома – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ).

**Уточняющие тесты** оценивают содержание определенных компонентов системы свертывания и фибринолиза: ингибиторов системы свертывания крови – АТ- III, РС; факторов системы свертывания крови – II, X, XIII; компонентов системы фибринолиза – Пг,  $\alpha_2$ -АП, ТАП, ингибитора тканевого активатора плазминогена и др.

Все тесты по исследованию системы гемостаза имеют свои естественные ограничения, поскольку только моделируют *in vitro* процессы свертывания и фибринолиза, которые происходят в живом организме. Кроме того, при выполнении скрининговых тестов активируется и взаимодействует целый ряд факторов разнонаправленного действия, поэтому определить содержание или активность отдельных компонентов невозможно. В связи с этим при анализе системы гемостаза нельзя ограничиваться отдельными тестами, необходим комплексный анализ всех звеньев этой системы. Для определения содержания тех или иных компонентов системы гемостаза используют иммуноферментные методы, которые дают информацию о содержании отдельных компонентов, но не об их функциональной активности. Для характеристики состояния системы гемостаза не менее важны и функциональные методы исследования системы гемостаза, поскольку они отражают ее фактический потенциал.

**Общий коагуляционный тест – время свертывания крови по Ли-Уайту.** Время свертывания крови удлиняется при дефиците факторов, участвующих во внутреннем механизме образования протромбиназы

(факторов XII, XI, IX, VIII), а также при гипофибриногемии. Однако тест малочувствителен и непригоден для выявления гемофилии и контроля за достаточностью заместительной терапии и предоперационной подготовки больных. *Нормальные величины:* 8 – 12 мин (З.С. Баркаган, 2001).

**Время рекальцификации стабилизированной крови.** Общественной пробой на свертывание стабилизированной крови (плазмы) является реакция рекальцификации, которая заключается в определении времени свертывания тромбоцитарной плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция оптимальной концентрации.

В последнее время рекомендуется определять время рекальцификации плазмы в условиях стандартной контактной активации свертывания коагином. *Нормальные величины:* 60 – 120 с.

Сокращение времени рекальцификации свидетельствует о гиперкоагуляции, удлинение – о гипокоагуляции. Удлинение этого времени может быть связано с врожденной недостаточностью плазменных факторов свертывания (за исключением факторов VII и XII), наличием в крови ингибиторов свертывания крови или выраженным дефицитом фактора III тромбоцитов и при ДВС-синдроме (стадии "коагулопатии потребления").

**Протромбиновое время (ПВ).** Это вариант определения времени рекальцификации плазмы с добавлением экзогенного тканевого тромбопластина. Функциональный тест, который характеризует внешний путь системы свертывания крови. *Нормальные величины:* 12 – 17 с.

Увеличение ПВ может быть связано с нарушением образования витамин-К-зависимых факторов, участвующих во внешнем пути – VII, X, II, а также при терапии антикоагулянтами непрямого действия. Сокращение ПВ связано со снижением содержания антикоагулянтов крови, а также патологической активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза. Результаты теста ПВ могут быть выражены в виде протромбинового индекса (ПТИ).

В настоящее время при лечении антикоагулянтами непрямого действия показателем их эффективности и безопасности является Международное нормализованное отношение – МНО (INR – International Normalized Ratio), которое выражается как отношение ПВ больного к ПВ референтной плазмы или пула плазмы десяти доноров. Оптимальное МНО при назначении антикоагулянтов непрямого действия составляет 2,0 – 3,0 (З.С. Баркаган, 2001).

**Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).** Определяется время рекальцификации безтромбоцитарной плазмы в условиях стандартизированной контактной и фосфолипидной активации свертывания крови. В качестве заменителя тромбоцитарного тромбопластина используют эритрофосфатид или кефалин. Это метод оценки внутреннего пути свертывания крови, который характеризует равновесие между прокоагулянтным и антикоагулянтным звеньями системы гемостаза. *Нормальные величины:* 35 – 55 с.

Увеличение времени свертывания в тесте АЧТВ наблюдается при дефиците или аномалиях высокомолекулярного кининогена, прекалликреина, факторов свертывания крови XII, XI, VIII, V, X, I, а также при наличии гепари-

на, ПДФ, люпус-антикоагулянтов. В случае удлинения АЧТВ при нормальном содержании фибриногена проводят коррекционно-ингибиторные пробы. Если добавление плазмы доноров ( $\frac{1}{2}$  объема донорской плазмы +  $\frac{1}{2}$  объема исследуемой плазмы) приводит к нормализации времени свертывания в тесте, то это свидетельствует о дефиците факторов. Если же время свертывания при добавлении плазмы доноров не нормализуется, это свидетельствует о накоплении ингибиторов. Сокращение АЧТВ наблюдается в случаях активации системы свертывания крови и снижении содержания антикоагулянтов.

Определение АЧТВ является распространенным способом контроля при лечении гепарином. Сокращение АЧТВ свидетельствует о гиперкоагуляции и рассматривается как фактор риска тромбозов (З.С. Баркаган, 2001; Г.И. Назаренко, 2002).

**Тромбиновое время, рептилазное время.** Метод основан на способности тромбина и рептилазы (тромбиноподобные ферменты змеиного яда – рептилаза, атроксин, арвин, анцистрон) индуцировать превращение фибриногена в фибрин без участия других факторов свертывания крови. Рептилаза и другие тромбиноподобные ферменты отличаются от тромбина тем, что отщепляют от молекулы фибриногена только фибринопептиды А (тромбин отщепляет фибринопептиды А и В), не активируют фактор XIII и не инактивируются комплексом гепарин-АТ-III. Обе пробы дают возможность оценить конечный этап свертывания крови, поскольку результат зависит лишь от концентрации фибриногена и его свойств (структуры).

Следует отметить, что гепарин не влияет на рептилазное время, поэтому гипергепаринемия легко распознать по удлинению тромбинового времени в сочетании с нормальным рептилазным временем. *Нормальные величины:* 12 – 18 с.

Увеличение тромбинового времени наблюдается при врожденной недостаточности фибриногена, гипофибриногемии, тяжелых поражениях паренхимы печени и наличии ингибиторов тромбина. Рептилазное время удлиняется при наличии продуктов деградации фибрина (Т.Н. Платонова, 2000; З.С. Баркаган, 2001).

### Оценка результатов общих коагуляционных тестов

1. Удлинение протромбинового времени при нормальных значениях АЧТВ и тромбинового времени характерно только для дефицита фактора VII.

2. Нарушение показаний АЧТВ при нормальных ПВ и ТВ наблюдается только при дефиците или ингибировании факторов VIII, IX, XI и XII, а также геркалликреина и высокомолекулярного кининогена. Из этих форм патологии наиболее часты и сопровождаются выраженной кровоточивостью дефицит и/или ингибирование факторов VIII и IX, что характерно для гемофилии А и В, а также дефицит фактора фон Виллебрандта, реже – появление в крови прежде здоровых людей ингибиторов фактора VIII.

3. Замедление свертывания только в тромбиновом тесте наблюдается при дисфибриногемии, накоплении патологических ингибиторов тромбина, при гепаринотерапии.



4. Замедление свертывания как в АЧТВ, так и в протромбиновом тесте при нормальном ТВ и уровне фибриногена в плазме более 1 г/л наблюдается при дефиците факторов X, V и II, а также под влиянием антикоагулянтов непрямого действия.

5. Нарушение показаний всех трёх базисных тестов наблюдается при гепаринотерапии, глубокой гипофибриногемии, воздействии на систему свертывания продуктов фибринолиза, лечении активаторами фибринолиза.

**Определение содержания фибриногена.** Принцип гравиметрического метода Р.А. Рутберг основан на образовании сгустка фибрина под действием тромбина и последующем взвешивании тщательно отжатого сгустка фибрина.

Принцип фотометрического метода основан на растворении в 1,5% растворе уксусной кислоты сгустка фибрина, образовавшегося в плазме крови под действием тромбина. В качестве ингибитора фактора XIII используется моноiodуксусная кислота. Определение содержания фибриногена проводят на спектрофотометре (З.С. Баркаган, 2001).

При гепаринотерапии, а также при накоплении ингибиторов свертывания крови определение истинного содержания фибриногена с помощью тромбина затруднено. В связи с этим необходимо использовать тромбиноподобные ферменты (рептилаза, анцистрон-Н), позволяющие определить содержание фибриногена даже при наличии 40 ЕД/мл плазмы крови гепарина (А.М. Братчик, 1993; Т.Н. Платонова, 2000).

Кроме перечисленных методов определения содержания фибриногена используется также хронометрический метод (по Клаусу), который заключается в определении времени свертывания плазмы крови при наличии избытка тромбина. Время свертывания зависит от концентрации тромбина. Методика выполнима на коагулометрах.

**Паракоагуляционные тесты, позволяющие выявить растворимый фибрин (РФ) и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).** С практической точки зрения зачастую важно определить концентрацию не только свертываемого тромбином фибриногена, но и ряда высокомолекулярных производных фибриногена (растворимого фибрина, растворимых комплексов фибрин-мономера с продуктами деградации фибриногена/фибрина), которые не трансформируются в фибрин при добавлении тромбина.

Существуют разные методы определения содержания РФМК. За рубежом наиболее часто применяют иммунохимические методы определения РФМК, в основе которых лежит использование антител к растворимому фибрину или фибринопептидам. Ряд методов основан на способности растворимого фибрина стимулировать превращение плазминогена в плазмин под действием тканевого активатора плазминогена.

Для определения ДВС-синдрома широкое распространение в клинической практике получили паракоагуляционные тесты, которые дают возможность выявить растворимый фибрин в плазме крови. К ним относятся этаноловый, β-нафтоловый, протаминасульфатный и фенантролиновый тесты (З.С. Баркаган, 2000). Однако при сравнении их чувствительности

оказалось, что в зависимости от содержания фибриногена этаноловый и  $\beta$ -нафтоловый тесты могут давать завышенный или заниженный результаты. Это связано с соосаждением фибриногена и других белков с РФ. Протаминсульфатный тест более чувствительный, но точность его зависит от качества используемого протаминсульфата. Так, было показано, что препараты фирмы "Sigma", "Serva", "Fluka" и протаминсульфат Хабаровского химико-фармацевтического завода более эффективно осаждают РФ. Низкомолекулярный протаминсульфат фирмы "Sprofa" не осаждает ни фибриноген, ни растворимый фибрин.

Наиболее информативным и чувствительным является фосфатный метод выявления РФМК. Использование фосфатных буферов позволяет оптимизировать условия теста; фибриноген и ПДФ соосаждаются в незначительных количествах (А.М. Братчик, 1993). При выполнении паракоагуляционных тестов в плазме крови, содержащей комплексы фибрин-мономера с продуктами расщепления фибриногена/фибрина и фибриногеном, после внесения соответствующих реагентов происходит высвобождение фибрин-мономера, который затем полимеризуется с образованием геля.

Положительная проба свидетельствует о наличии в плазме комплексов фибрин-мономера с продуктами расщепления фибриногена/фибрина и фибриногеном, что рассматривается как важный лабораторный критерий диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или массивного тромбоза.

#### Уточняющие тесты

**Определение содержания ПДФ (D-димера).** Количественное определение D-димера имеет большое диагностическое значение, позволяет охарактеризовать как степень внутрисосудистого свертывания крови, так и процесс фибринолиза, а также контролировать эффективность антиромботической терапии. Тест основан на способности частиц латекса, покрытых антителами к D-димеру, агглютинировать при смешивании с плазмой крови, содержащей D-димер.

Разработаны также тесты, основанные на анализе времени полимеризации препарата "мономерный фибрин" при наличии исследуемой плазмы. ПДФ являются вторичными антикоагулянтами: они тормозят образование фибринового сгустка. Степень увеличения времени формирования сгустка в тесте прямо пропорциональна концентрации ПДФ (А.М. Братчик, 1993; З.С. Баркаган, 2001; Г.И. Назаренко, 2002).

**Определение содержания ингибиторов системы свертывания.** К основным первичным антикоагулянтам относятся АТ-III и РС. АТ-III является ингибитором тромбина, а также XIa, XIa, IXa, Xa, VIIa факторов системы свертывания крови. Для определения содержания АТ-III используют метод, в котором определяют способность исследуемой плазмы крови инaktivировать экзогенный тромбин (З.С. Баркаган, 2001; Г.И. Назаренко, 2002).

АРС выборочно расщепляет факторы свертывания Va и VIIIa. Определение содержания функционально активного РС имеет большое значение

для оценки антикоагуляционного потенциала крови. Активация системы свертывания крови приводит к снижению содержания РС.

Для определения активности РС используется ферментный препарат – активатор РС, выделенный из яда змей семейства *Crotalidae*.

Принцип метода определения активности РС в плазме крови основан на его способности инактивировать факторы Va и VIIIa. Для этого определяют время свертывания плазмы крови в тесте АЧТВ при наличии активатора РС. При дефиците РС время свертывания сокращается (Т.Н. Платонова, 2000).

**Методика определения уровня плазминогена (Пг) в плазме крови**

При добавлении стрептокиназы к образцу исследуемой плазмы крови образуется плазминоген-стрептокиназный комплекс, который обладает способностью превращать плазминоген в плазмин, расщепляющий хромогенный субстрат. Скорость гидролиза нитроанилиновой связи хромогенного субстрата зависит от концентрации в образце плазминогена. Регистрируют изменение оптической плотности при 405 нм. В норме уровень Пг составляет 75 – 115% (З.С. Баркаган, 2001).

**Методика определения уровня  $\alpha_2$ -антиплазмина в плазме крови.**

Метод основан на определении способности  $\alpha_2$ -антиплазмина исследуемой плазмы крови инактивировать добавляемый в плазму плазмин. Содержание остаточного плазмина определяют по степени гидролиза хромогенного субстрата. В норме уровень  $\alpha_2$ -антиплазмина составляет 80 – 110% (З.С. Баркаган, 2001).

**Методика определения общей фибринолитической активности плазмы крови.** Измеряют время спонтанного лизиса фибринового сгустка, полученного из зуглобулиновой фракции бедной на тромбocyты плазмы крови при добавлении к ней раствора хлорида кальция. Время лизиса характеризует общую фибринолитическую активность плазмы крови. Благодаря освобождению от ингибиторов зуглобулиновая фракция является очень удобным объектом исследования и позволяет оценить потенциал системы, которая осуществляет сосудистый фибринолиз. В норме время лизиса составляет 150 – 180 мин. Уменьшение времени лизиса свидетельствует о повышении потенциала фибринолитической системы, увеличение – об угнетении потенциала системы фибринолиза (А.М. Братчик, 1993; З.С. Баркаган, 2001).

**Методика определения активности ТАП в зуглобулиновой фракции плазмы крови.** Принцип метода заключается в способности ТАП при наличии стимулятора превращать плазминоген в плазмин. Плазмин расщепляет хромогенный субстрат с высвобождением в раствор паранитроанилида, изменение оптической плотности которого измеряют при 405 нм. В норме активность ТАП составляет 2,05 ИЕ/мл, снижение активности свидетельствует о возможной угрозе ТЭО, повышение – о предрасположенности к геморрагиям (Т.Н. Платонова, 2000).

**Методика определения активности PAI-1 в плазме крови.** Принцип метода основан на способности PAI-1 ингибировать ТАП. Остаток ТАП, который не связался с ингибитором при наличии стимулятора, превращает

Пг в плазмин. Образовавшийся плазмин расщепляет специфический хромогенный субстрат с высвобождением в раствор паранитроанилида, изменение оптической плотности которого измеряют при 405 нм. В норме активность составляет 0,5 – 15 ИЕ ТАП/мл, повышение активности свидетельствует о возможной угрозе ТЭО (Т.Н. Платонова, 2000).

### **1.3. Особенности состояния системы гемостаза при неосложненной беременности**

Беременность характеризуется рядом адаптационных изменений, касающихся практически всех жизненно важных органов и систем организма женщины. Изучение механизмов адаптации гемостаза при физиологическом и патологическом течении беременности привлекает внимание акушеров в связи с обеспечением целостности гемоциркуляции матери и плода, а также с предупреждением развития тромбоэмболических и геморрагических нарушений при беременности и во время родов.

Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при физиологическом течении беременности отражает высокую мобильность клеточного компонента гемостаза. Во время беременности, родов и в послеродовом периоде наблюдается появление тромбоцитопении различной степени выраженности. Хотя общее количество тромбоцитов в большинстве случаев во время беременности значительно не изменяется (от  $140 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $320 \cdot 10^9/\text{л}$ ), наблюдается тенденция к снижению продолжительности жизни тромбоцитов, что свидетельствует об их усиленном продуцировании.

Помимо количественных в тромбоцитарном звене гемостаза происходят и качественные изменения. Так, в III триместре беременности увеличивается экспрессия эндотелиальными клетками фибронектина, определяющего процесс адгезии тромбоцитов. Индекс адгезивности перед родами имеет тенденцию к незначительному повышению, однако в отдельных случаях замечено его снижение до 20 – 25%. Зависимость адгезивности от количества тромбоцитов не выявлена.

Увеличение способности тромбоцитов к активации ведет к усилению их агрегации, что является важной характеристикой функционального состояния тромбоцитов. Доказательством увеличения мобильности тромбоцитов к концу III триместра является повышение в плазме крови уровня  $\beta$ -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4). Эти компоненты  $\alpha$ -гранул являются маркерами активации тромбоцитов. Они могут связывать и нейтрализовать гепарин. PF4, высвобождаясь, связывается с эндотелиальными клетками и подавляет синтез простаглицина и ангиогенез.

О высокой реактивности тромбоцитов свидетельствуют повышение синтеза  $\text{TxA}_2$  и ускоренная реакция высвобождения компонентов гранул тромбоцитов. Однако при неосложненном гестационном процессе спонтанной агрегации тромбоцитов не наблюдается, поскольку их адгезивно-агрегационная функция у беременных дополнительно регулируется взаимодействием тромбоксангенерирующей системы тромбоцитов с простаглицлингенерирующей системой плаценты. Пристеночные эффекты про-

стациклина в отношении тромбоцитов препятствуют прилипанию тромбоцитов к сосудам. Именно поэтому при неосложненной беременности высокая мобильность тромбоцитов не приводит к микротромбозам.

Таким образом, беременность сопровождается увеличением мобильности тромбоцитов и ускорением их деструкции, которая компенсируется усилением их продуцирования.

Анализ функционального состояния тромбоцитов у рожениц выявил ускорение реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из гранул тромбоцитов и увеличение интенсивности вторичной агрегации тромбоцитов при стимуляции  $1 \cdot 10^{-5}$  М АДФ и адреналином, а также сокращение времени латентного периода при стимуляции тромбоцитов коллагеном.

Количество тромбоцитов снижается во время родов и в первые сутки послеродового периода, что связано с их потреблением в процессах тромбообразования после отделения плаценты. Через 24 ч после родов отмечается быстрое повышение количества тромбоцитов, а окончательная стабилизация и нормализация их числа происходит в течение 4 – 5 недель после родов. Снижение количества тромбоцитов, по некоторым данным, обусловлено изменением объема циркулирующей крови (относительной гемоделицией), наблюдающейся во время беременности, утилизацией тромбоцитов плацентой, а также гормональными изменениями в период беременности.

При беременности различают три эндотелиальных поверхности: фетоплацентарный эндотелий, эндотелий сосудов матки и эндотелий трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. Трофобласт при дифференцировке и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс экспонирует фосфатидилсерин, вероятно, за счет разрушения митохондрий. Длительная персистенция отрицательно заряженных фосфолипидов, контактирующих с кровью беременной, может приводить к появлению в кровотоке антифосфолипидных антител (АФЛА). Возможные патологические реакции при физиологической беременности нейтрализуются с помощью аннексина V. Нарушение местного антикоагулянтного действия аннексина V может наступить в случае его недостаточности вследствие удаления с поверхности трофобласта при связывании и разрушении АФЛА или вследствие блокады транспорта на поверхность трофобласта.

Синтез и экспрессия тромбомодулина, необходимого для связывания тромбина в сосудах микроциркуляторного русла и последующей активации РС, в течение беременности остается неизменной. Синтез фактора фон Виллебранда и секреция его из гранул Вебеля–Палладе во время беременности увеличивается и достигает максимума в III триместре (в два-три раза превышает нормальный уровень). Увеличение концентрации фактора фон Виллебранда сопровождается увеличением концентрации фактора VIII. Таким образом, во время беременности наблюдается усиление прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия без изменения его антикоагулянтных свойств.

В конце III триместра наблюдается увеличение коагуляционного потенциала плазменных факторов системы свертывания, что является уникальной особенностью гестационного процесса, поддерживаемого фетоплацентарным комплексом. При этом содержание и активность ряда факторов свертывания VII, VIII, X значительно увеличивается. Так, коагуляционная активность фактора VIII во время беременности повышена вдвое, а активность фактора VII – в среднем на 80%. Что касается факторов II, V и IX, то их уровень практически не изменяется, тогда как содержание факторов XI и XII несколько снижается. Следует отметить значительное повышение содержания основного субстрата свертывания крови – фибриногена (фактора I). В конце беременности наблюдается повышение концентрации фибриногена до 70% по сравнению со здоровыми женщинами и беременными в I триместре. Гиперфибриногемия в конце III триместра беременности, в родах и послеродовом периоде, вероятно, является необходимым условием для обеспечения адекватного гемостаза после отделения плаценты. Параллельно с этим отмечается относительное снижение активности фактора XIII, что, возможно, ускоряет процесс фибринолиза локальных отложений фибрина. Кроме того, обнаруживается сокращение времени свертывания в тестах, характеризующих внешний и внутренний пути активации системы свертывания крови (протромбиновое и АЧТВ), что связано с повышением потенциала факторов свертывания крови.

Повышение потенциала факторов свертывания и снижение потенциала фибринолитической системы дает основание рассматривать беременность в III триместре как тромбофилическое состояние. В литературе существует противоречивое мнение о содержании ингибитора системы свертывания крови – АТ-III при нормально протекающей беременности. Так, по данным одних авторов, уровень АТ-III соответствует норме, а по данным других, – в III триместре наблюдается существенное снижение активности АТ-III. Снижение содержания антитромбина в третьем триместре может рассматриваться как доклинический признак предтромботического состояния организма. Физиологическое действие АТ-III и других ингибиторов сериновых протеиназ ( $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина) у беременных с высоким прокоагулянтным потенциалом заключается в предупреждении внутрисосудистого тромбообразования.

В период беременности изменяется активность ингибитора системы свертывания крови – РС. Снижение активности протеина С может быть связано с увеличением резистентности факторов Va и VIIIa к действию APC и снижением уровня и функциональной активности PS. Тромбофилические состояния, усиливающиеся в процессе беременности, обнаруживаются в первую очередь у женщин с дефицитом АТ-III, РС, PS и ТАП.

Значительное изменение активности фибринолитической системы, обнаруживаемое во время беременности, достаточно быстро восстанавливается после неосложненных родов. При беременности ферменты фибри-

нолитической системы занимают центральное место в контроле и регуляции физиологического процесса отложения фибрина в области сосудистого ложа. Процесс регуляции зависит прежде всего от активности ТАП и уровня синтеза и секреции PAI, а также от их взаимодействия. По меньшей мере два известных PAI играют важную роль в регуляции фибринолиза во время беременности: PAI-1 и PAI-2. При этом PAI-1 в локализован в основном сосудистом эндотелии, PAI-2 – в клетках трофобласта плаценты и в области плацентарного ложа, хотя последние способны к продукции как PAI-2, так и PAI-1. Таким образом, снижение фибринолитической активности, несмотря на поддержание нормального уровня ТАП и повышенного уровня Пг, объясняется повышением содержания основных ингибиторов активаторов плазмингена (PAI-1, PAI-2), тогда как уровень  $\alpha_2$ -антиплазмина – основного ингибитора плазмина – остается нормальным. Сразу после рождения плаценты уровень PAI-2 снижается до нуля.

С началом родовой деятельности происходит дальнейшее повышение свертываемости крови: увеличивается содержание основного субстрата свертывания крови – фибриногена, несколько повышается толерантность плазмы к гепарину, увеличивается содержание в крови ПДФ и РФМК. Существенных различий средних величин тромбинового и рептилазного времени, а также ПТИ у рожениц, по сравнению с аналогичными показателями у женщин в III триместре беременности, не наблюдается, что подтверждает сохранность гемостатического потенциала при родах.

В литературе нет единого мнения относительно состояния фибринолитической системы гемостаза во время родов. Одни исследователи полагают, что при родах фибринолитическая активность крови не претерпевает значительных изменений, по мнению других, она не только повышается, но и прогрессивно нарастает, возвращаясь к нормальным показателям в послеродовом периоде, вероятно, вследствие быстрого снижения количества PAI-2 после отделения плаценты.

Послеродовой период характеризуется постепенной нормализацией показателей системы свертывания крови. К исходу 5-х суток большинство параметров системы гемостаза, определяющих потенциал свертывания крови, становятся идентичными таковым для небеременных женщин.

Таким образом, несмотря на различие мнений ряда исследователей по частным вопросам и использование различных методов исследований, выявлены общие закономерности изменений в системе гемостаза к III триместру беременности, которые направлены на обеспечение надежного гемостаза во время родов. При этом увеличение концентрации фибриногена и факторов внешнего и внутреннего механизмов свертывания крови способствует повышению потенциала свертывающей системы: ускоряется процесс свертывания крови, повышается функциональная активность тромбоцитарного звена; наблюдается снижение антикоагулянтного потенциала крови и повышение потенциала ингибиторов активаторов фибринолиза.

#### 1.4. Алгоритм диагностики состояния системы гемостаза при неосложненной беременности

В третьем триместре беременности и накануне родов в системе гемостаза нарушение баланса между потенциалами факторов свертывания крови и фибринолиза приводит к накоплению маркеров тромбинемии и к истощению антитромботического резерва. При неосложненной беременности состояние гиперкоагуляции компенсируется системой ингибиторов и клинические признаки тромбозов отсутствуют.

Механизмы адаптации системы гемостаза определяют увеличение суммарного потенциала свертывания крови к моменту родов. Низкие характеристики потенциала системы свертывания крови в III триместре повышают риск геморрагических осложнений во время родов. Нарушение адаптации у беременных может быть обусловлено скрытыми дефектами системы гемостаза (тромбоцитопениями, дефектами или дефицитом факторов свертывания крови). Знание механизмов адаптации системы гемостаза при физиологическом течении беременности, во время родов и в послеродовом периоде позволяет проводить дифференциальную диагностику физиологической гиперкоагуляции и патологической активации свертывания крови в акушерской практике.

Подобная диагностика проводится лабораторными методами исследования системы гемостаза. При этом нужно учитывать, что общепринятые скрининговые тесты не могут дать достоверной информации. Поэтому для выявления и дифференцирования физиологической и патологической активации необходимо подобрать наиболее информативные и чувствительные диагностические тесты, позволяющие выявлять нарушения в том или ином звене системы гемостаза и прогнозировать тромбофилические или геморрагические тенденции до проявления клинических признаков.

Анализ проведенных нами гемостазиологических исследований позволил разработать алгоритм диагностики состояния системы гемостаза у беременных накануне родов, что дает возможность своевременно выявлять маркеры тромбинемии, способствует точному и оперативному прогнозированию развития ТЭО во время беременности, в родах и послеродовом периоде. В алгоритм вошли тесты по определению содержания в плазме крови фибриногена, РФМК, фактора X, PC, AT-III, а также по определению ПТИ (рис. 1.6). Для характеристики системы фибринолиза определяются время лизиса зуглобулиновой фракции, активность ТАП, PAI-1. При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза необходима информация о количестве тромбоцитов, их функциональной активности.



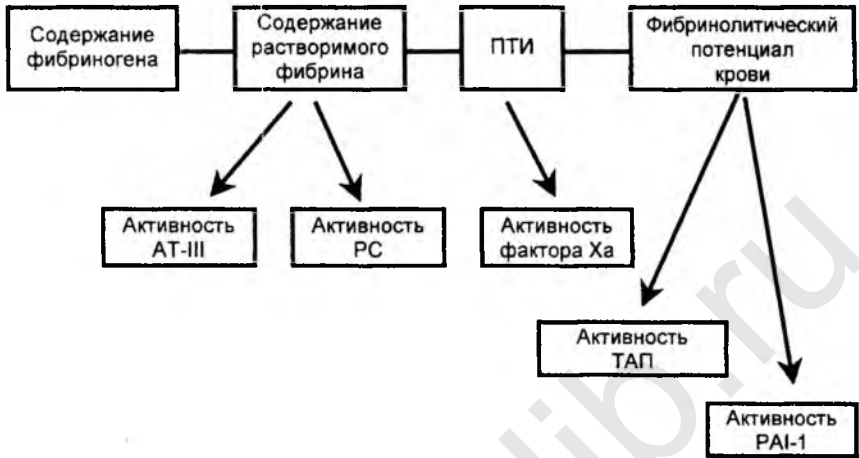


Рис. 1.6. Алгоритм диагностики состояния системы гемостаза при неосложненной беременности

Последовательность выполнения анализа:

- 1). при выявлении высокого содержания фибриногена и накопления РФМК, что свидетельствует об активации системы свертывания крови, необходимо охарактеризовать антитромбиновый потенциал – определить уровень активности АТ-III и РС;
- 2). при повышении ПТИ необходимо определить уровень активности фактора X;
- 3). для общей характеристики потенциала фибринолитической системы следует определить время лизиса эуглобулиновой фракции;
- 4). при значительно замедленном времени лизиса необходимо определить активность ТАП, PAI-1.

Такой подход к анализу состояния системы гемостаза в группе беременных женщин накануне родов позволил нам выявить активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза с признаками хронического ДВС-синдрома. Это подтверждается высоким уровнем содержания фибриногена в плазме крови ( $4,56 \pm 0,12$  г/л), повышением потенциала фактора X ( $119 \pm 1,84\%$ ), а также накоплением маркеров тромбинемии – РФМК ( $0,07 \pm 0,004$  г/л) и ПДФ ( $22,3 \pm 1,73$  мкг/мл). Значительно сокращено время свертывания в тестах ПВ и АЧТВ.

Содержание фибриногена – один из важных параметров, которые характеризуют состояние системы гемостаза. Биосинтез этого белка усиливается (гиперфибриногенемия) в ответ на травму, в послеоперационном периоде, при инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах, во время беременности и др. В связи с этим он получил название “белка острой фазы”.

*Паракоагуляционные тесты* (этаноловый, протаминсульфатный и фосфатный) позволяют выявить накопление РФМК, характеризующих степень активации именно системы свертывания крови. РФМК состоят из молекул фибрина, фибриногена и высокомолекулярных продуктов деградации стабилизированного фибрина. Содержание ПДФ (фрагменты ДД и Д) в РФМК незначительно.

Нами выявлено накопление РФМК в плазме крови беременных накануне родов, что коррелирует со снижением антитромбинового потенциала и свидетельствует об активации системы свертывания крови и повышении генерации тромбина. Средняя активность АТ-III в плазме крови беременных в III триместре соответствует  $72,5 \pm 2,55\%$ , РС –  $67,4 \pm 2,41\%$ , что может являться основанием для проведения тромбопрофилактики.

Снижение активности АТ-III может рассматриваться как преморбидный фон возникновения тромбоза и ДВС-синдрома. Известны данные о снижении антикоагулянтного потенциала крови во время родов за счет потребления активного АТ-III, вследствие чего создаются условия для патологической активации внутрисосудистого свертывания крови.

Выявлено повышение ПТИ на 10 – 30% по сравнению с нормой (рис. 1.7). Ускорение процессов свертывания в тестах ПВ и АЧТВ у 70% беременных обусловлено в основном повышением потенциала и мобильности факторов VIII, IX, X, XI, XII. Этот тест характеризует внешний путь системы свертывания. Показатели теста определяются содержанием и активностью ряда факторов свертывания (II, V, VII, X и фибриногена). Наиболее значимый вклад в результаты теста вносят факторы VII и X. Использование методов определения содержания в плазме крови фактора X с помощью хромогенных субстратов и ферментов-активаторов, выделенных из змеиных ядов, показало, что уровень фактора X у 60% беременных обследуемой нами группы составлял 110 – 130%.

Нарушение динамического равновесия между прокоагулянтным, антикоагулянтным и фибринолитическим звеньями системы гемостаза может приводить к возникновению угрозы ТЭО. В такой ситуации анализ показателей фибринолитической системы играет в оценке состояния гемостаза не менее важную роль, чем анализ показателей системы свертывания крови.

Потенциал фибринолитической системы крови определяется не только уровнем Пг, но и соотношением его активаторов и ингибиторов. Содержание Пг, как и фибриногена, возрастает по мере увеличения срока беременности. Снижается активность ТАП и увеличивается синтез PAI. По данным многих авторов, фибринолитическая активность крови снижается по мере увеличения срока беременности.

Анализ содержания и активности компонентов системы фибринолиза показал, что у беременных накануне родов содержание Пг в плазме крови в пределах нормы, в то время как содержание  $\alpha_2$ -антиплазмина снижено до 70%. При нормальном уровне Пг снижение  $\alpha_2$ -антиплазмина свидетельствует, вероятно, о его потреблении на инактивацию урокиназы, калликреина, тромбина, факторов Ха и XIa.

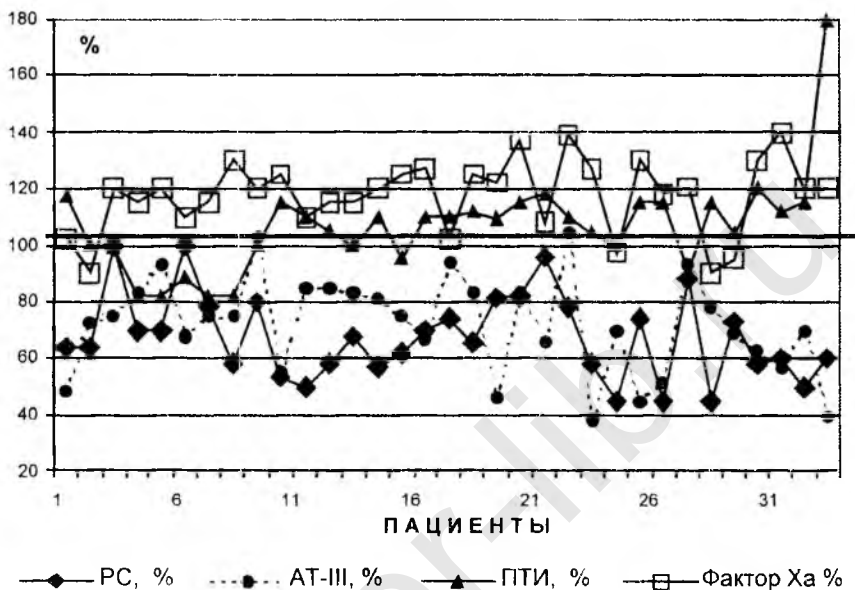


Рис.1.7. Нарушение динамического равновесия между потенциалом системы свертывания крови (фактор Ха и ПТИ) и потенциалом ингибиторов свертывания крови (PC и AT-III)

Известно, что активность ТАП с увеличением срока беременности постепенно уменьшается, а через 48 ч после родов его уровень нормализуется. Что касается уровня антигена ТАП, то он линейно повышается в течение беременности и стремительно падает после родов. Изменения уровня антигена и активности PAI-1 подобны колебаниям уровня антигена ТАП.

Содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина повышено у беременных женщин ( $2,28 \pm 0,11$  г/л) при норме  $1,6 \pm 0,08$  г/л. Очевидно, повышение содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина связано с его регуляторной функцией в системе гемостаза, так как  $\alpha_2$ -макроглобулин составляет 25 – 30% всего антитромбинового потенциала плазмы крови. Увеличение содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина, которое наблюдается в группе беременных, свидетельствует о повышении функциональной нагрузки на этот белок вследствие дисбаланса в системе гемостаза.

Таким образом, для прогнозирования тромботических осложнений необходим комплексный подход к анализу состояния системы гемостаза, который позволяет одновременно анализировать показатели системы свертывания крови и фибринолиза.

### Алгоритм диагностики состояния системы...

Целесообразным представляется анализ соотношения маркеров тромбемии – РФМК, характеризующих степень активации системы свертывания крови и активности ТАП – показателя потенциала системы фибринолиза.

Соотношение между параметрами фибринолитической системы (активность ТАП) и системы свертывания крови (растворимый фибрин) определяют по формуле:

$$\text{ИТО} = -\text{РФ}_n / (\text{ТАП}_д - \text{ТАП}_n),$$

где ИТО – индекс тромботического осложнения;  $\text{РФ}_n$  – содержание растворимого фибрина в исследуемой плазме;  $\text{ТАП}_д$  – активность ТАП в плазме крови практически здоровых людей (доноров крови);  $\text{ТАП}_n$  – активность ТАП в исследуемой плазме крови, ИЕ/мл.

В норме ИТО равен нулю. Чем больше показатель ИТО отличается от нуля, тем больший дисбаланс в системе гемостаза больного. Если ИТО имеет отрицательный знак, это свидетельствует о том, что потенциал системы фибринолиза снижен и в полной мере не выполняет свою функцию. В кровотоке накапливается РФ, вследствие чего может быть реализована угроза тромбообразования. Если ИТО имеет положительное значение, это свидетельствует о высоком потенциале фибринолитической системы на фоне гиперактивации системы свертывания крови, что также свидетельствует о наличии угрозы ТЭО.

Показатели ИТО характеризуют степень дисбаланса в системе гемостаза, коррелируют с приведенными данными других методов, подтверждают информативность и чувствительность предложенного метода прогнозирования развития ДВС-синдрома. Использование ИТО дает возможность своевременно применять антитромботическую терапию и проводить контроль эффективности лечения.

Таким образом, для своевременного и эффективного проведения мер тромбопрофилактики и предупреждения кровотечения важна динамичность исследования системы гемостаза. Комплексный анализ системы гемостаза и разработка алгоритмов позволяет сократить количество выполняемых тестов и повышает их информативность. Ранняя диагностика нарушений системы гемостаза дает возможность выявлять доклиническую фазу развития процесса и предупреждать осложнения.

## 2. ГЕМОСТАЗ В СИСТЕМЕ МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД

При физиологически протекающей беременности системы гемостаза матери и плода функционируют относительно автономно. Доказано, что система гемостаза матери находится в состоянии физиологической гиперкоагуляции, а эта же система у плода имеет все признаки гипокоагуляции. В то же время для нормального прогрессирования беременности необходима интеграция быстро увеличивающегося материнского и плодового кровотока, что обуславливает формирование маточно-плацентарного кровотока и последующий эффективный контроль гемостаза при отделении плаценты во время родов.

*В маточном сосудистом русле* во время беременности отмечается слабая локальная активация гемостаза, сопровождающаяся повышенным содержанием в плазме крови фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. *В области маточно-плацентарного кровотока* во время беременности складывается уникальная гемореологическая ситуация, когда артериальная кровь матери из многочисленных устьев маточно-плацентарных артерий покидает собственную сосудистую систему и, попадая в межворсинчатое пространство, омывает чужеродную в антигенном отношении эпителиальную поверхность ворсин плаценты; при этом не наблюдается пристеночного или обширного тромбообразования (А.П. Милованов и соавт., 2001). Это происходит благодаря тому, что эпителиальный покров ворсин, эндотелий сосудов матки и фетоплацентарный эндотелий обладают специальными механизмами, предотвращающими тромбообразование в межворсинчатом пространстве (Н.И. Цирельников, 1980).

Оплодотворенная яйцеклетка активно делится и к 4 – 5-м сут из морулы образуется бластоциста (стадия свободной бластоцисты). На 6-е сут бластоциста готова вступить в контакт с эпителием матки (6-е – 12-е сут – процесс имплантации). Вероятнее всего, эндометрий наиболее восприимчив к имплантации на 7-е сут оплодотворения/овуляции – “окно имплантации” (L.D. Klentzeris, 1997). В процессе подготовки к имплантации под влиянием эстрадиола и прогестерона в эндометрии возрастает митотическая активность клеток железистого эпителия, происходит повышение содержания PAI-1, ТФ и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ в межклеточном матриксе и вазоконстриктора эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса обеспечивают готовность эндометрия к его разрушению трофобластом бластоцисты и местный гемостаз на этапе имплантации и плацентации (R.J. Pietras, C.M. Szego, 1977; L.Gregory, 1998; L.C. Giudice, 1999; E. Pierro et al., 2001).

В это же время бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, необходимые для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином человеческим (ХГЧ). Бласто-

циста также синтезирует и выделяет простагландины и протеолитические ферменты, необходимые для разрушения матрикса.

Бластоциста обладает также специфической конфигурацией поверхностных гликопротеидов (лектин-конканавалина А) и определенным зарядом, что обеспечивает ей частичную адгезивность. Отрицательный заряд эмбриона обеспечивается за счет длительного экспонирования на его поверхность отрицательно заряженных фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина (ФС). ФС является матрицей для активации протромбиназного комплекса и протромбина.

Бластоциста отыскивает благоприятное место для имплантации. Чаще всего это задняя стенка верхнего сегмента матки и обязательно там, где вблизи от поверхности эндометрия расположен кровеносный сосуд. При контакте бластоцисты с эпителием матки под действием протеолитических ферментов, выделяемых трофобластом, происходит дозированное разрушение матрикса. Клетки эндометрия не разрушаются и не фагоцитируются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. В течение 6-х и 7-х сут бластоциста полностью погружается в эндометрий и над ней происходит полное смыкание покровного эпителия (Л.С. Гьюдайс, 1999; L.D. Klentzeris, 1997).

Сразу после имплантации трофобласт начинает секретировать ХГЧ, белок PP1, факторы роста и одновременно быстро разрастаться. Из первичного трофобласта выделяется два типа клеток: цитотрофобласт, сохраняющий связь с оболочкой зародыша, и синцитиотрофобласт (СТ) – периферический слой в виде массы цитоплазмы с несколькими ядрами без клеточных границ, т.е. типичного симпласта. Эти два слоя клеток обозначают как примитивные, или преворсинчатые, поскольку они функционируют до образования ворсин (А.П. Милованов, 1999). По данным А.П. Милованова (1999), в преворсинчатый период уже выявляется функциональная специализация этих клеток. Если для СТ характерна инвазия вглубь эндометрия с повреждением стенки материнских капилляров и венозных синусоид, то для примитивного цитотрофобласта характерна протеолитическая активность с образованием полостей в эндометрии, куда поступают материнские эритроциты из разрушенных капилляров.

В результате вышеописанных процессов вокруг погружившейся бластоцисты возникают многочисленные полости, заполненные материнскими эритроцитами и секретом разрушенных маточных желез – это соответствует преворсинчатой, или лакунарной, стадии развития ранней плаценты (8 – 9-е сут). На 10 – 13-е сут после овуляции между пролиферирующими клетками трофобласта (формируются первичные и вторичные ворсины) начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем увеличиваются, сливаются и преобразовываются в межворсинчатое пространство плаценты. При этом кровь в лакунах не свёртывается и геморрагии не наблюдаются. Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях, достаточно многообразны: интра- и экстраваскулярная депозиция фибрина, цитокины, факторы роста, интег-

рины, молекулы адгезии, антигены комплекса гистосовместимости (преимущественно 1 класс).

В это время в клетках энтодермы происходят активные перестройки и начинается формирование собственно зародыша и внезародышевых образований, формирование амниотического и желточного пузырьков.

На рис. 2.1 представлен гистогенез трофобласта в преворсинчатый период. В настоящее время доказано, что полнота и глубина имплантации зависит от литической и инвазивной способности трофобласта. Пролиферация клеток примитивного цитотрофобласта формирует клеточные колонны или первичные ворсины, покрытые слоем СТ. Появление первичных ворсин по срокам совпадает с первой отсутствующей менструацией. В этот период на большом протяжении происходит замещение эндотелия интимы спиральных артерий клетками цитотрофобласта. Кроме того, идет замещение внутренней эластической мембраны и гладкомышечных клеток среднего слоя (медии) матриксом, содержащим клетки трофобласта, окруженные некоторым количеством фибрина. Вначале эти изменения происходят в децидуальном сегменте артерий, затем инвазия эндovasкулярного трофобласта распространяется на спиральные артерии миометрия, что по времени совпадает с 5 – 6-й неделей беременности (первая волна инвазии цитотрофобласта). В результате этих изменений происходит расширение и вскрытие просвета спиральных сосудов в межворсинчатое пространство, что обеспечивает начало и прирост маточно-плацентарного кровотока. К концу 10-й недели на всей площади децидуальной оболочки образуется система зияющих маточно-плацентарных артерий с широким просветом и постоянным кровотоком. Первая волна инвазии цитотрофобласта затухает в течение 11 – 14-й недель (И.С. Сидорова, И.О. Макаров, 2000).

На 3-й неделе развития начинается процесс васкуляризации ворсин, в результате которого вторичные ворсины превращаются в третичные. Ворсины покрыты сплошным слоем СТ, имеют в строении мезенхимальные клетки и капилляры. Этот процесс осуществляется по всей окружности зародышевого мешка (кольцевидный хорион, по данным УЗИ), но в большей степени там, где ворсины соприкасаются с имплантационной площадкой. В это время рост провизорных органов приводит к взбуханию всего содержимого зародышевого мешка в просвет матки. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно хорошо васкуляризованы и устанавливается маточно-плацентарное кровообращение (А.П. Милованов, 1999).

Таким образом, к концу 1-го месяца беременности устанавливается циркуляция эмбриональной крови, что совпадает с началом сердечных сокращений эмбриона. В зародыше происходят значительные изменения, возникает зачаток ЦНС, начинается кровообращение – сформировалась единая гемодинамическая система, формирование которой завершается к 5-й неделе беременности.

Установление маточно-плацентарного и плацентарно-эмбрионального кровотока является гемодинамической основой для интенсивного эмбриогенеза.

Переход к плацентарному кровообращению происходит к 7 – 10-й неделе и завершается к 14 – 16-й неделе беременности (А.П. Милованов, 1999).

Таким образом, I триместр беременности является периодом активной дифференцировки трофобласта, становления и васкуляризации хориона, формирования плаценты и связи зародыша с материнским организмом.

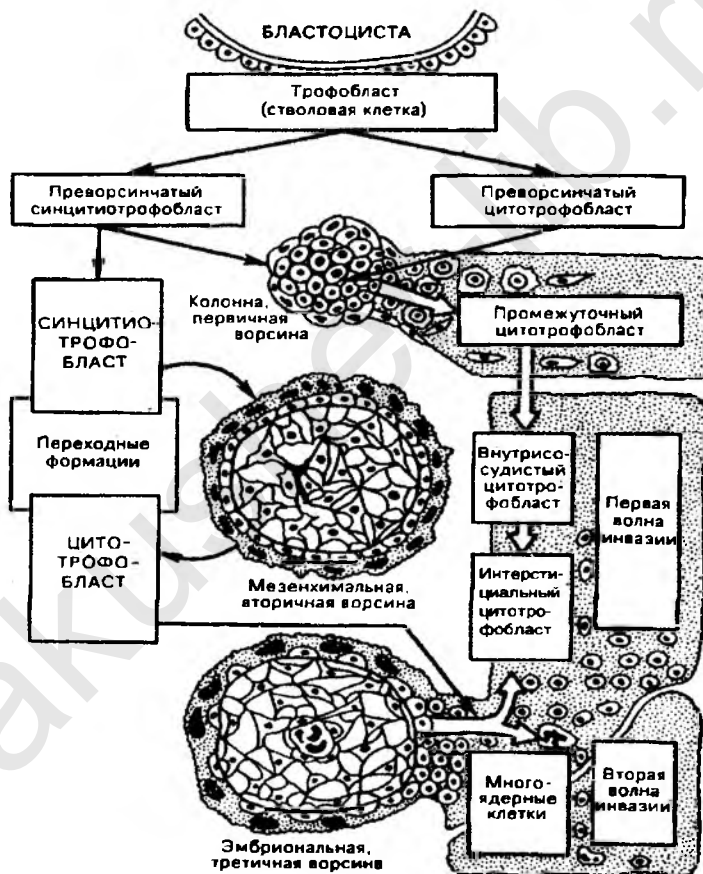


Рис. 2.1. Гистогенез трофобласта в составе бластоцисты – стволовой клетки для ранней плаценты (по А.П. Милованову, 1999)



В процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфатидилсерина происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта с высокой специфичностью связывания с фосфатидилсеринем. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным фосфолипидам в 1000 раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает ФС по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект.

По мере увеличения срока беременности у здоровых беременных система гемостаза изменяется в сторону нарастания потенциала свертывания крови, т.е. повышается скорость свертывания крови и усиливаются структурные свойства сгустка крови, к концу беременности повышается содержание в сыворотке крови ПДФ с параллельным увеличением концентрации I, II, VIII, IX, X, XII факторов свертывания. Концентрации факторов свертывания увеличиваются на 200 и более процентов. Так, уровень фибриногена увеличивается на 200%, VII фактора – на 200, VIII фактора – на 300, X фактора – на 200%. Активность же факторов XI (предшественник тромбопластина плазмы) и XIII (фибринстабилизирующий) снижается.

Высокий гемокоагуляционный потенциал крови во время беременности связан также со снижением ее фибринолитической активности. Изменение фибринолитической активности крови в этот период обусловлено влиянием плацентарных гормонов (прогестерон, плацентарный лактоген) на синтез активаторов фибринолиза в эндотелии сосудов.

Таким образом, вся беременность и особенно ее последние недели протекают на фоне повышенной свёртываемости крови в организме женщины.

В период внутриутробного развития происходят значительные изменения системы гемостаза в организме плода. Первые белки-прокоагулянты появляются в организме плода на 12-й неделе онтогенеза, а фибриноген обнаруживается в его крови уже на 5-й неделе развития. К 12-й неделе проявляется способность крови плода к свертыванию. Между 12-й и 24-й неделями активность факторов II, VII и X составляет 20 – 23%, а фактора IX – 14 – 40% от этих же показателей у взрослых. Показатели агрегации тромбоцитов также находятся на низком уровне.

Таким образом, внутриутробное развитие плода происходит на фоне гипокоагуляции, обусловленной как плазменным, так и клеточным звеньями гемостаза.

Рост и развитие плаценты приводят к тому, что общая площадь эндотелия, покрывающего поверхности ворсин, по данным К. Benirschke, P. Kaufman (1995), увеличивается с 0,54 м<sup>2</sup> на 13 – 16-й неделе и 2,81 м<sup>2</sup> на 21 – 24-й неделе до 11,5 м<sup>2</sup> в конце беременности. Эта огромная площадь эндотелия (в конце беременности в среднем 10 – 12 м<sup>2</sup>) является чужеродной в антигенном отношении межворсинчатому пространству плаценты (А.П. Милованов, 1999). Именно здесь должны существовать особые иммунологические и реологические условия циркуляции материнской крови, препятствующие ее свертыванию.

С материнской стороны СТ выстлан так называемой щёточной каймой, которая представляет собой поверхностно расположенный тонкий слой микроворсинок в виде коротких цилиндров или древовидных отростков. Максимальной длины микроворсинки СТ достигают к 10 – 12-й неделе беременности, а затем постепенно укорачиваются. Микроворсинки покрыты особым надклеточным веществом – гликокаликсом, который является постоянным поверхностным компонентом всех видов покровного эпителия. В его состав входят гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота, гликофинголипиды, олигосахариды и изомеры сиаловой кислоты. Он имеет большое биохимическое сходство с аналогичной поверхностной выстилкой альвеол лёгких – сурфактантом, но функция гликокаликса на поверхности ворсин плаценты заключается в обеспечении оптимального микроокружения для транспортных механизмов и газообмена, предотвращения присоединения иммунологически активных лимфоцитов матери и, главное, в создании оптимальных реологических условий для омывающей материнской крови.

Гликокаликс и микроворсинки СТ имеют многочисленные рецепторы к IgG, трансферрину, плазмину, тромбину, гепарину. Микроворсинки являются местом наивысшей активности мембраносвязанных ферментов, таких как щелочная фосфатаза, 5-нуклеотидаза, нейтральная ариламиназа, сиалилтрансферазы и стероидные сульфатазы.

Таким образом, щёточная кайма и составляющая её сеть микроворсинок СТ располагаются на границе внутренней среды матери и плацентарных тканей, а форменные элементы материнской крови непосредственно омывают гликокаликс и слой микроворсинок эпителия. В гистотопографическом плане щёточная кайма выполняет роль эндотелиальной выстилки по отношению к материнской крови.

Тромбообразованию в межворсинчатом пространстве препятствует сложный комплекс уравнивающих друг друга коагулирующих и противосвёртывающих факторов. Материнская кровь несёт в себе преимущественно гемокоагулирующие факторы, которые реализуются в периферической крови женщины на уровне эпителиального покрова ворсин.

Механизмы регуляции гемостаза на поверхности ворсин плаценты представлены на рис. 2.2.

К наиболее важным и изученным в настоящее время относятся следующие факторы.

**Интерлейкин-3 (IL-3)** принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4-клетками и Т-клетками. IL-3 является активным фактором роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Сильным индуктором продукции цитокинов, в особенности IL-3, является аспирин.

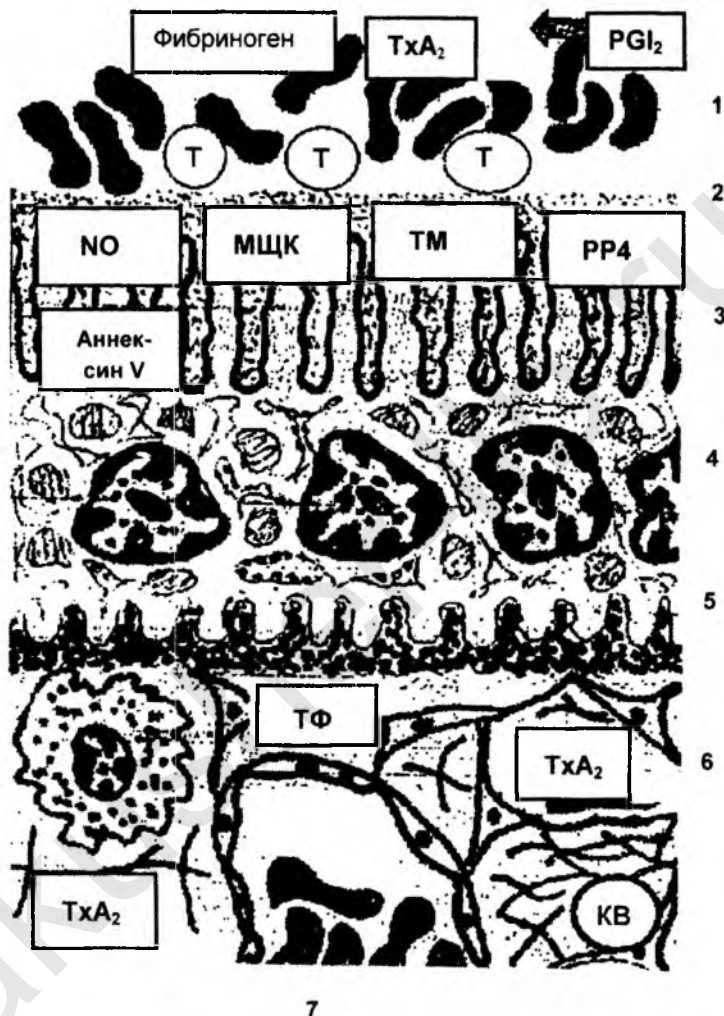


Рис. 2.2. Механизмы регуляции гемостаза на поверхности ворсин плаценты (А.П. Милованов и соавт., 2001, с изменениями):

1 – кровь матери (эритроциты, тромбоциты (т) и содержащиеся в ней коагулирующие факторы); 2 – гликокаликс; 3 – микроворсинки СТ или щеточная кайма эпителия ворсин; 4 – ядра СТ; 5 – базальный слой эпителия; 6 – строма ворсины; 7 – капилляр с эритроцитами плода

**Тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ )**, выделяемый тромбоцитами матери, играет в межворсинчатом пространстве существенную роль как вазоконстриктор и коагулирующий фактор. Он синтезируется в системе плотных канальцев, соединённых с внешней оболочкой тромбоцита посредством открытых каналов.  $TxA_2$  действует как ионофор и избирательно транспортирует в плазму  $Ca^{2+}$ , который в свою очередь запускает механизмы, ведущие к агрегации тромбоцитов матери и реакциям высвобождения физиологически активных тромбоцитарных факторов. Во время беременности происходит последовательное увеличение концентрации  $TxA_2$  в плазме крови женщины. Иммуногистохимические исследования подтвердили характерную локализацию  $TxA_2$  в плаценте.  $TxA_2$  не был обнаружен в СТ и цитотрофобласте эпителиального покрова, но давал иммуноположительную реакцию в фибробластах, клетках Кащенко – Гофбауэра и эндотелиоцитах стромы ворсин.  $TxA_2$  выявлен также в эндотелиоцитах и лейомиоцитах сосудов пуповины и миометрия, т.е. в тех клеточных элементах, которые имеют отношение к регуляции сосудистого тонуса и реологии плацентарно-плодового и маточно-плацентарного кровообращения.

Степень коагулирующих свойств  $TxA_2$  определяется уровнем его антагониста **простаглицина ( $PGI_2$ )**, который является мощным вазодилататором и ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. В организме матери  $PGI_2$  синтезируется главным образом в эндотелиоцитах капиллярной сети альвеол, что обуславливает дезагрегирующее действие оттекающей из лёгких артериальной крови. В межворсинчатое пространство  $PGI_2$  поступает как циркулирующий простагландин. Иммунологически выявлено, что  $PGI_2$  локализуется в тех же местах, что и  $TxA_2$ : в эндотелиальных клетках и лейомиоцитах сосудов ворсин и пуповины, т.е. там, где необходим его вазодилатирующий эффект. Важно подчеркнуть, что  $PGI_2$  и  $TxA_2$  не синтезируются в эпителиальном покрове ворсинчатого дерева.

**Тканевой фактор (ТФ)** плаценты обладает мощным коагулирующим и агрегационным действием. Известно, что экстракт (или взвесь плацентарной ткани) в количестве 1г способен ускорить свёртывание 320 л крови. Однако более конкретные свойства ТФ не определены. Вероятно, он соответствует главным образом тромбобластину и состоит из гликопротеина (апопротеин III) с молекулярной массой около 50 кД и фосфолипидов при оптимальном их соотношении 1:80, являясь кофактором в активации VII и X факторов. Во время нормально протекающей беременности иммуногистохимически ТФ определяется только в фибробластах стромы ворсин, т.е. на значительном удалении от крови матери. В состав ТФ входят и коллагеновые волокна, которые определяются в строме ворсин и служат сильным индуктором агрегации тромбоцитов (см. рис. 2.2).

Таким образом, по-видимому, агрегационная способность ТФ в отношении материнской крови реализуется в местах дефекта эпителиального покрова, когда она непосредственно контактирует с базальным слоем эпителия или с коллагеновыми волокнами стромы ворсин.

В стенках маточно-плацентарных артерий и в отдельных участках межворсинчатого пространства кровь матери соприкасается с массами фибриноида (конечным продуктом трансформации растворимого в крови фибриногена в нерастворимый фибрин), что происходит при участии мигрирующего цитотрофобласта. В результате этого процесса в межворсинчатом пространстве повышается концентрация фибриногена и факторов свёртывания крови.

Таким образом, омывающая ворсины материнская кровь содержит весомые факторы адгезивности и агрегации тромбоцитов. В то же время свёртывания крови в межворсинчатом пространстве не происходит, поскольку на уровне поверхности ворсин существует тромболитическая система, представленная такими факторами, как мембраны щёточной каймы, плацентарный белок (аннексин V), тромбомодулин и оксид азота (NO).

**Мембраны щёточной каймы (МЦК)**, микровиллёзные мембраны (BBMV – Brush Border Membrane Vesicles), напрямую контактируют с материнской кровью (см. рис. 2.2) и обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов. Это обусловлено снижением активности аденозинфосфата и арахидоновой кислоты, а также высокой активностью плацентарной щелочной фосфатазы в составе МЦК. В противоположность МЦК базальный слой эпителии ворсин не обладает антитромбогенной способностью, что подчёркивает высокую функциональную специализацию МЦК в отношении подавления агрегации тромбоцитов матери.

**Аннексин V** (антикоагулянтный плацентарный протеин-I, сосудистый антикоагулянт альфа) – это Ca-зависимый фосфолипидсвязывающий протеин, обладающий антикоагулянтными свойствами *in vitro*. Антикоагулянтные свойства аннексина V основаны на его высокой аффинности к анионным фосфолипидам и его способности “изолировать” коагуляционные факторы от фосфолипидных поверхностей. Аннексин V является белком плаценты (антикоагулянтный плацентарный протеин-I), содержится в сосудах (сосудистый антикоагулянт альфа), тканях нормальных яичников и эндометрия. Всего идентифицировано 27 аннексин-протеинов, большинство из которых присущи молодым, растущим клеткам. Большая часть аннексинов содержат два высокомолекулярных домена, каждый из которых состоит примерно из 70 аминокислот. В аминотерминальной последовательности структуры каждого протеина состоит уникальность каждого аннексина. *In vitro* аннексин V сохраняет свойства антикоагулянта: продлевает время свёртывания таких основных тест-систем, как АЧТВ, нейтрализует действие факторов свёртывания (фактор X, ТФ). Кроме того, аннексин V значительно пролонгирует фосфолипидзависимые реакции коагуляции.

На вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологически протекающей беременности, даёт ответ гипотеза “аннексинового щита”, изложенная в монографии А.Д. Макацария и соавт. (2002). Аннексин V определяется иммунологическими методами в щёточной кайме микроворсинок СТ, т.е. в непосредственной близости от материнской крови, находящейся в состоянии физиологической гиперкоагуляции.

Белки аннексина V, тесно контактирующие с поверхностью фосфолипидов микроворсинок СТ, способны вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей, что предотвращает мембранозависимую активацию коагуляции материнской крови (G. Krikun et al., 1994). В литературе имеются доказательства того, что аннексин V может формировать гроздь на “незащищенных” фосфолипидах. По всей видимости, это гроздьобразование функционально чрезвычайно важно, поскольку оно формирует протективный “аннексиновый щит” на фосфолипидной поверхности СТ, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции. Этот мощный антикоагулянтный протеин играет тромборегуляторную роль на участке контакта сосуда и крови и защищает анионные фосфолипиды (которые без аннексина служат эффективными кофакторами для образования комплекса коагуляционных факторов) от соучастия в коагуляционных реакциях.

Таким образом, аннексин V, по-видимому, покрывает в виде ковра фосфолипидную поверхность фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство, что защищает фосфолипиды от возможности протекания любых коагуляционных реакций.

Морфометрическими исследованиями плацент, подтверждающими теорию “аннексинового щита”, доказано значительное снижение аннексина V у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода.

Подтверждением предположения о том, что во время беременности “аннексиновый щит” защищает от коагуляционных реакций эндотелий всех сосудов, являются клинические проявления АФС. Многоуровневое воздействие антифосфолипидных антител (АФЛА) на эндотелий артериальных и венозных сосудов приводит к существенным изменениям гемокоагуляционного фона во всем организме беременной женщины и повышенной чувствительности системы гемостаза беременных к различным экзо- и эндогенным воздействиям (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

**Тромбомодулин (ТМ)** – поверхностно-клеточный гликопротеин, обладающий способностью захватывать из материнской крови тромбин и инaktivировать большое его количество (на каждой клетке имеется до 50 000 мест связывания). ТМ образует с тромбином нестойкий комплекс, который активирует РС APC – мощный природный антикоагулянт. Он, в свою очередь, ингибирует тромбообразование путём протеолитического расщепления факторов Va и VIIa. При нормальной беременности концентрация APC в крови матери постепенно уменьшается.

Иммуногистохимически ТМ определяется в эндотелии плацентарных сосудов и апикальной мембране СТ, т.е. в щёточной кайме. В дальнейшем эти результаты были подтверждены. Так, в I триместре беременности ТМ располагается в микроворсинках СТ очагово и гетерогенно, что объясняется его низкой концентрацией в гомогенатах ворсин. При доношенной беременности иммуноположительная реакция на ТМ усиливается, как и

его концентрация в гомогенатах. Увеличение концентрации ТМ совпадает с аналогичным приростом плацентарной щелочной фосфатазы – специального маркера микровезикулярных мембран. Установлена также конкуренция ТМ с коагуляционной активностью ТФ.

К антикоагулянтной системе плаценты относятся также **фракции мембранных пузырьков** из щеточной каймы, которые ингибируют продукцию тромбоцитами матери ТхА<sub>2</sub>, играя тем самым важную роль в механизмах коагуляционного контроля в межворсинчатом пространстве (Н. Iloka et al., 1993).

**Оксид азота (NO)** – белок с молекулярной массой около 135 кД. Помимо вазодилаторного эффекта на плацентарные сосуды эндотелиальный NO предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов в межворсинчатом пространстве. Иммуногистохимически NO выявляется в эндотелии вены и артерии пуповины, в сосудах опорных ворсин. Он отсутствует в эндотелиоцитах капилляров и обнаруживает выраженную иммунопозитивную реакцию в СТ терминальных ворсин, образующих густую сеть в межворсинчатом пространстве (L.D. Buttery et al., 1994). Установлено, что источником образования NO в этих ворсинах являются мембраны эндоплазматического ретикулама и ядерная оболочка СТ. Наибольшая активность синтеза NO наблюдается в триместре беременности. Антиагрегационное действие NO на тромбоциты матери детально не изучено, а большинство исследователей акцентируют внимание на роли NO в регуляции плацентарного кровотока.

**Простаглицлин и некоторые простагландины (PG12, PGE2)** также входят в антикоагулянтную систему плаценты, поскольку кроме вазодилаторного эффекта они обладают ингибирующим действием на агрегацию тромбоцитов (А.П. Милованов, 1999).

Плаценте, по данным большого числа исследований, не принадлежит ведущая роль в регуляции гемостаза в материнском организме, баланс повышенной свёртываемости материнской крови реализуется и нейтрализуется в материнском организме. Плацентарные факторы регуляции гемостаза действуют на уровне поверхности СТ.

При отделении плаценты во время физиологических родов отмечается резкое выключение плацентарных факторов противосвёртывающей системы, а также мощный выброс тромбопластина. Реальная гиперкоагуляция в данном случае сочетается с незначительными признаками внутрисосудистого свертывания крови в периферическом кровотоке.

А.П. Милованов и соавт.(2001) в своем обзоре литературы, посвященном плаценте как регулятору гемостаза матери, представили обобщающую концепцию баланса систем гемостаза матери и плода в системе мать – плацента – плод, реализация которой происходит на уровне поверхности СТ плаценты (рис. 2.3).

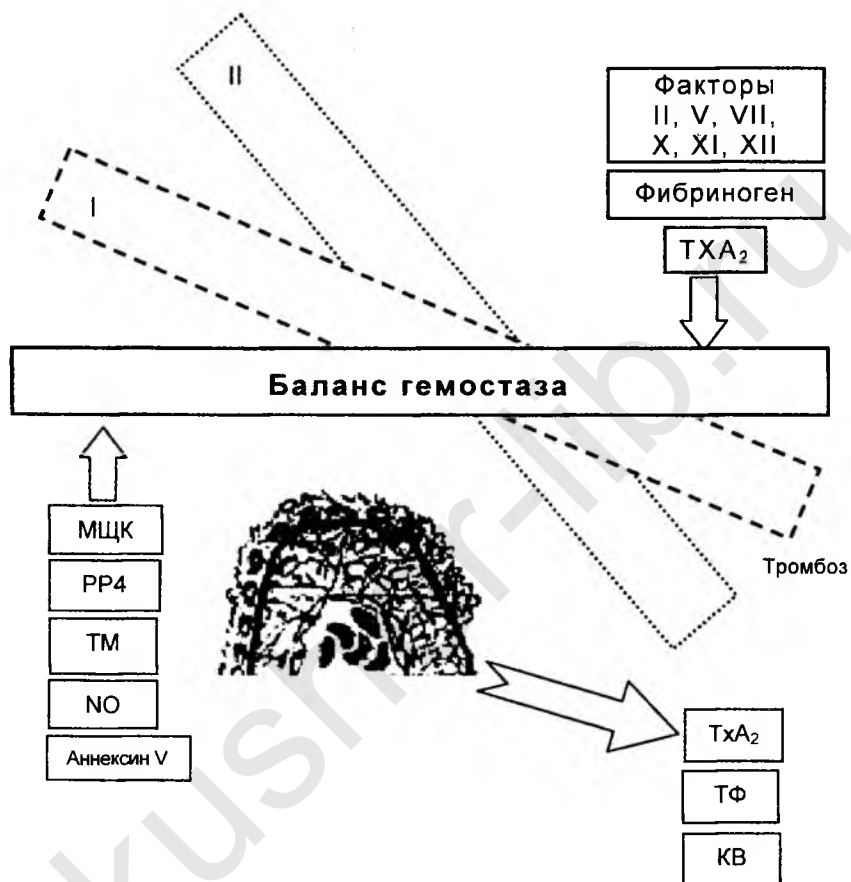


Рис. 2.3. Баланс систем гемостаза матери и плода в системе мать – плацента – плод:

I – повреждение эпителиального покрова и высвобождение ТхА<sub>2</sub>, ТФ и КВ из стромы ворсин с последующим тромбозом в межворсинчатом пространстве;

II – ситуация в родах после отделения плаценты, когда выключение противосвертывающих плацентарных факторов (слева) приводит к локальной гиперкоагуляции материнской крови (справа) в плацентарном ложе матки и парисетальном эндометрии



Согласно этой концепции, во время физиологической беременности в системе мать – плацента – плод, складывается многокомпонентная сбалансированная система гемостаза. Состояние гиперкоагуляции омывающей ворсины материнской крови нейтрализуется многими плацентарными факторами. Одни из них предупреждают адгезию и агрегацию тромбоцитов матери (МЩК, NO, простаглицин, простаглицины), другие (ТМ) инактивируют тромбин и тем самым препятствуют тромбообразованию либо нейтрализуют действие коагулирующих факторов (простаглицин), образуют иммуноинертный слой между кровью матери и эпителием ворсин (гликокаликс), блокируют способность фосфолипидов к реакциям коагуляции (аннексин V).

Существование устойчивой системы гемостаза в системе мать – плацента – плод, в которой коагулянтное и антикоагулянтное звенья уравновешивают друг друга, зависит от структурной целостности слоя гликокаликса, щеточной каймы и составляющих ее микроворсинок СТ (А.П. Милованов, 1999).

Нарушения баланса гемостаза в системе мать – плацента – плод авторы иллюстрируют двумя типичными ситуациями (см. рис. 2.3). Первая из них возникает во время беременности, когда под влиянием ряда повреждающих факторов (преэклампсия, анемия, беременность на фоне экстрагенитальной патологии, преждевременная инволюция плаценты и др.) возникают многочисленные повреждения эпителиального покрова ворсин плаценты, что приводит к нарушению целостности щеточной каймы и повреждению СТ. Повреждение СТ, в свою очередь, ведет к резкому нарушению белоксинтезирующей функции плаценты. Для того чтобы представить себе степень этих нарушений, нужно учесть, что при средней массе плаценты 400 – 450 г на долю СТ приходится 10 – 12%, т. е. 40 – 50 г белоксинтезирующей плацентарной ткани (А.П. Милованов, Е.С. Ляшко, 1999).

Дальнейшее неблагоприятное воздействие повреждающих факторов вызывает оголение базального слоя и даже стромы ворсин и высвобождение дополнительных плацентарных коагулирующих агентов (ТхА<sub>2</sub>, ТФ, коллаген). Обнажение коллагена IV типа базального слоя эпителия ворсин, который является мощным активатором фактора Хагемана, приводит к запуску внутреннего пути коагуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве. Клинически, в тяжелых случаях, этот процесс реализуется первичной или вторичной плацентарной недостаточностью, случаями замершей беременности, угрозой аборта и преждевременными родами, синдромом ЗВУР плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и другими тяжелыми осложнениями беременности и родов.

Вторая ситуация, ярко иллюстрирующая концепцию авторов, – это отделение плаценты во время физиологических родов. Одномоментное выключение плацентарных факторов противосвёртывающей системы, а также мощный выброс тромбопластина и веществ, обладающих тромбиновыми свойствами, приводят к быстрой активации свёртывающих компо-

нентов гемостаза в маточном кровотоке (уменьшение времени свёртывания крови, снижение уровня фибриногена и плазминогена, изменение времени рекальцификации, АЧТВ, протромбинового времени и количества тромбоцитов, повышение активности фактора VIII). При этом в периферическом кровотоке отмечаются лишь незначительные аналогичные изменения. Такую существенную разницу показателей гемостаза периферического и маточного кровотоков можно объяснить только непосредственным влиянием на гемостаз в маточном кровотоке плацентарного ложа матки, т.е. места, где это необходимо для остановки кровотечения.

Во время родов происходит активация фибринолиза с дальнейшим повышением его активности сразу после отделения плаценты. Следовательно, изменения в фибринолитической системе в процессе беременности происходят в первую очередь в результате влияния плаценты. Это проявляется повышением активности тканевого активатора плазминогена и одновременным снижением активности ингибитора активатора плазминогена I типа после отделения плаценты. Через 3 ч после родов наблюдается увеличение концентрации D-димера, продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) и уменьшение –  $\alpha_2$ -антиплазмина, что свидетельствует о максимальной активности фибринолиза.

Во время операции кесарева сечения до извлечения плода тромбогенная активность крови, оттекающей по маточным венам, намного больше, чем в периферической крови. Фибринолитическая активность крови маточных вен в этот момент снижена почти в 3 раза (В.И. Кулаков и соавт., 1998). Подобные, но резко выраженные изменения гемостаза и системы фибринолиза в региональном кровотоке отмечаются после извлечения плода. Это обусловлено большим поступлением тромбопластических веществ в маточный кровоток. Опасность возникновения состояния тромбофилии в региональном кровотоке возрастает в зависимости от степени травматичности операции, количества элементов околоплодных вод, попадающих в маточные сосуды, и наличия факторов риска развития тромбофилии (экстрагенитальная патология, гестозы, анемия, заболевания почек, варикозная болезнь и др.). Параметры фибринолитической активности в периферическом кровотоке после кесарева сечения и удаления плаценты идентичны таковым при родах. Время лизиса зуглобулинового сгустка возвращается к уровню, наблюдаемому у небеременных женщин через 2 – 4 ч после операции. Уровень фибриногена, плазминогена, фактора VIII уменьшается через 2 – 4 ч после кесарева сечения. Уровень ПДФ увеличивается. Фибринолитическая система возвращается к норме уже через 15 мин – 1ч после родов. Другие факторы свёртывания крови восстанавливаются намного позже – через 3 – 4 недели. Это обусловлено большим поступлением в материнский кровоток тромбопластических и тромбогенных факторов из маточных сосудов, а также попаданием во время операции в брюшную полость околоплодных вод, которые легко всасываются брюшиной и способствуют возникновению тромбофилии. Так, через 1 ч после операции кесарева сечения в периферической крови

отмечается некоторая тенденция к гиперкоагуляции, которая заметно возрастает через 24 ч. Состояние гиперкоагуляции сохраняется и к 3 – 5-м сут послеоперационного периода. Этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что опасность ТЭО после операции кесарева сечения в 10 – 15 раз выше, чем после родов через естественные пути. Риск развития ТЭО значительно возрастает в случае наличия у пациентки наследственных или приобретенных форм тромбофилии (дефицит ингибиторов свертывания крови – АТ-III, РС, PS и др., АФС).

Таким образом, эпителиальный покров ворсинчатого дерева плаценты человека обладает мощной противосвёртывающей системой, которая нейтрализует нарастающую гиперкоагуляцию материнской крови по мере развития беременности. По аналогии с кровеносными сосудами поверхностная зона синцитиотрофобласта ворсин (гликокаликс, микроворсинки и плацентарные антикоагуляционные факторы) выполняет роль эндотелия, создавая тем самым целостные и высокоэффективные пути циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве. Антикоагуляционные свойства огромного по площади эндотелия ворсин находятся в одном ряду с важнейшими функциями плаценты (диффузия, гормональная, иммунная и др.) и обеспечивают полноценное антенатальное развитие плода. Расшировка более тонких механизмов гемостаза в системе мать – плацента приблизит нас к патогенезу многих акушерских осложнений, связанных с избыточным или недостаточным тромбообразованием в межворсинчатом пространстве либо с быстрым развитием ДВС-синдрома у беременных женщин.

### 3. ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Г. Вирхов (1856) сформулировал три причины образования тромба: *повреждение сосуда, изменение состава крови и замедление кровотока*.

За прошедшее время наши представления об этиологии и патогенезе ТЭО значительно расширились, однако причины, которые предрасполагают к возникновению ТЭО (изменение состава крови, замедление кровотока) и реализуют ТЭО (повреждение сосуда), остаются постулатами.

Всю систему предупреждения ТЭО в акушерстве и гинекологии можно представить в виде последовательного выполнения в каждом конкретном случае следующих мероприятий:

- выявление факторов риска возникновения тромбозов;
- прогнозирование и определение степени риска ТЭО в зависимости от состояния пациентки, наличия факторов риска, основного и сопутствующих диагнозов, предстоящих родов и/или операции;
- планирование и проведение специфической и неспецифической профилактики ТЭО;
- контроль за эффективностью проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

**Факторы риска** – это отклонения клинических, биохимических, функциональных и других показателей от нормальных показателей гомеостаза организма. При наличии факторов риска (отклонений) и особенно при их сочетании возможность возникновения ТЭО значительно возрастает. На часть факторов (возраст, пол, раса, генетические поломки гемостаза, группа крови и др.) мы не можем повлиять, однако обязаны их диагностировать и учесть при выработке плана и проведении неспецифической и специфической профилактики ТЭО. На другую, большую часть факторов риска при нынешнем состоянии наших диагностических и лечебных возможностей можно эффективно воздействовать (М. Ферстрате, Ж. Фермилен, 1986; В.П. Балуда и соавт., 1992; О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; В.С. Савельев и соавт., 2001; Б.М. Венцівський та співавт., 2003).

Все известные в настоящее время факторы риска ТЭО в акушерской и гинекологической практике можно условно объединить **в три группы**.

**Первую группу** составляют факторы, приводящие к нарушению **гемостатического гомеостаза**: врожденные и приобретенные дефекты гемостаза (тромбофилии), возраст старше 30 лет, пол, режим питания, курение, климатические факторы и биологические ритмы, ожирение, групповая принадлежность крови, физиологические перестройки организма женщины при беременности, осложнения беременности, влияющие на гемостаз, острые и хронические акушерские и гинекологические инфекции и аллергические заболевания, анемия у беременных и гинекологических больных, артериальная гипертензия и органические заболевания сердца, острая кровопотеря и гемотрансфузии, эмоциональный стресс, злокачественные опухоли, повышения тромбогенного потенциала ятрогенной природы (оперативные вмешательства, назначение гормональных, седативных, антибактериальных препаратов).

**Вторую группу** составляют факторы, приводящие к нарушению **кровотока и венозной стазу**: варикозная болезнь нижних конечностей, наличие ТЭО в анамнезе, профессия, связанная с длительными статическими нагрузками, гиподинамия и длительный постельный режим, факторы, нарушающие венозный отток из вен нижних конечностей (многоводие, многоплодие, крупный плод в матке и др.), вид обезболивания.

**Третью группу** составляют факторы, приводящие к структурному или функциональному **повреждению стенки сосудов**. К **структурному (анатомическому) повреждению** сосудистой стенки приводят внешние травмы, оперативные вмешательства, грубые или незащищенные врачебные манипуляции, реакции антиген – антитело на эндотелии сосуда, атероматоз сосудистого эндотелия. К **функциональному повреждению** (сохранена анатомическая целостность) сосудистой стенки приводят нарушения клеточного метаболизма, истощение энергетических запасов, ингибирование антитромбогенной активности сосудистой стенки: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, злокачественные опухоли, стресс и др.

### 3.1. Факторы, приводящие к нарушению гемостатического гомеостаза

**Врожденные и приобретенные аномалии гемостаза (тромбофилии)** диагностируются у 30% пациенток. Подробно акушерские и гинекологические проблемы тромбофилий изложены в гл. 4 настоящего руководства.

**Возраст.** У беременных и родильниц в возрасте старше 30 лет значительно возрастает риск венозных тромбозов. Это в первую очередь связано с тем, что варикозная болезнь чаще всего регистрируется у беременных именно в этом возрасте. Так, по данным авторов, из 298 наблюдаемых беременных с варикозной болезнью в возрасте 30 лет и старше было 49% женщин, а в группе женщин без варикозной болезни в этом возрасте было всего 21% женщин (А.Я. Сенчук, Т.В. Юрковская, 2003). По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), среди наблюдаемых ими беременных с венозными тромбозами в возрасте старше 30 лет было 40,2% пациенток, а среди гинекологических больных 77% были в возрасте старше 45 лет. В возрасте старше 40 лет риск данных осложнений возрастает в 10 раз и больше по сравнению с 20-летними пациентками (А.Л. Franks, 1990; А.А. Баешко, 2000). Это связано с инволютивными изменениями гемостаза и кровеносных сосудов, а также гемостаза всего организма (гормональная перестройка, изменения иммунитета, калликреин-кининовой системы и др.). Изменения гемостаза обуславливают развитие "претромботического" состояния, проявляющегося повышением свертывающей активности и снижением фибринолиза. Кроме того, после 40 – 50 лет увеличивается и число различных болезней, которые в совокупности повышают риск развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). Повышению риска развития тромбозов способствует и такой немаловажный фактор, особенно у пожилых людей, как снижение двигательной активности.

**Пол.** Венозные тромбозы чаще возникают у женщин, артериальные – у мужчин (В.П. Балуда и соавт., 1992).

**Режим питания.** В литературе имеются сведения о том, что у вегетарианцев риск возникновения тромбоза ниже, чем у невегетарианцев. Исследованиями доказано, что у вегетарианцев содержание в крови факторов свертывающей системы (II и VII) ниже. Имеются доказательства, что в США у вегетарианцев риск возникновения инфаркта миокарда ниже, чем у невегетарианцев (R.L. Phillips et al., 1987). К факторам риска относятся избыточное потребление жиров, соли, сахара, злоупотребление кофе, мягкая питьевая вода. Потребление жиров, богатых насыщенными жирными кислотами (сливочное масло, свиное сало), повышает тромбогенный потенциал крови и риск возникновения артериальных тромбозов (В.П. Балуда и соавт., 1992).

**Курение.** Существует прямая зависимость между количеством выкуриваемых сигарет и смертностью от ишемической болезни сердца и тромбоза мозговых сосудов (В.П. Балуда и соавт., 1992). Курение ускоряет развитие атеросклероза сосудов. Тромбоциты, их адгезия и агрегация на интиму сосудов являются компонентом патогенеза атеросклероза. Выкуривание только одной сигареты значительно повышает ответ тромбоцитов на стандартный агрегационный стимул (М. Ферстрате, Ж. Фермилен, 1986). У курильщиков на пятом десятилетии жизни острый инфаркт миокарда регистрируется в 3 – 5 раз чаще, чем у некурящих. При длительном курении гемостатический гемостаз нарушается в сторону повышенной склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию.

**Климатические факторы и биологические ритмы.** По данным В.П. Балуды и соавт. (1987; 1992), климатические факторы и биологические ритмы оказывают влияние на состояние системы гемостаза. Система гемостаза имеет свой биологический ритм функционирования (суточной, многодневный, сезонный), зависимость активности системы гемостаза от солнечной активности). Ряд заболеваний, при которых внутрисосудистое свертывание крови, агрегация тромбоцитов и тромбоз являются одними из компонентов патогенеза (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга), чаще возникают в определенные часы суток и сезон года. Тромбозы чаще возникают в холодный период года. Наибольшая смертность от ТЭО различного генеза приходится на осенне-зимний, наименьшая – на летний период. При анализе влияния на организм индивидуальных флуктуаций солнечной активности – ее всплеск и спадов – показано, что в магнитно-активные дни заболеваемость инфарктом миокарда, возникновение стенокардических болей, гипертонических кризов, мозговых инсультов и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше, а функциональная активность системы гемостаза более высокая, чем в магнитно-спокойные дни. Рост индексов солнечной активности сопровождается учащением случаев возникновения тромбозов. Число смертей возрастает в день геомагнитного возмущения и два последующих дня по сравнению с предшествующими днями. Частота осложнений при гипертонической болезни, атеросклерозе, а также летальные исходы от них нарастают в дни с неустойчивой погодой, солнечными и магнитными возмущениями. На основании установления причинной связи между состоянием системы гемостаза, антитромбогенных свойств системы сосудов, сердечно-сосудистыми катастрофами и указанными факторами внешней среды разрабатываются ме-

проприятия по профилактике метеореакций. Профилактические мероприятия должны воздействовать на систему гемостаза и применяться за сутки до ожидаемых повышений индекса солнечной активности и/или геомагнитных возмущений.

**Избыточная масса тела.** У людей, страдающих ожирением, чаще развиваются ТЭО. Масса тела не должна превышать норму более чем на 10% (В.П. Балуда и соавт., 1992). При ее избытке риск послеоперационных тромбозов увеличивается в 2 раза, что связано с повышением тромбогенного потенциала крови (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперлипопротеинемия). В проспективном исследовании S.Z. Goldhaber et al. (1997) установлено достоверное преобладание частоты ТЭЛА у женщин возрастной группы 60 лет и старше, страдающих ожирением. Особенно возрастает опасность развития ТГВНК у тучных больных в случае операции. Частота послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей у таких больных в возрасте старше 40 лет составляет 48 – 50%, в то время как в аналогичной по возрасту группе больных, но с нормальной массой тела – 25%. Считают, что это связано с тем, что люди с избыточной массой тела страдают и другими заболеваниями (например, гипертонической болезнью), которые сами по себе, как и гиперлипидемия, сопровождаются повышенной свертываемостью крови. К тому же присущая этим больным гипокинезия увеличивает вероятность возникновения тромбоза вследствие стаза крови в венах нижних конечностей. Из наблюдаемых нами беременных с варикозной болезнью (298 женщин) избыточной массой тела страдало 59,7% пациенток (А.Я. Сенчук, Т.В. Юрковская, 2003), а по данным О.В.Макарова и Л.А.Озолина (1998) среди больных с венозными тромбозами ожирением страдали 41,9% беременных и 35% гинекологических больных.

**Группа крови пациентки.** Согласно данным исследований G.Mogos (1979), риск возникновения тромбозов у небеременных женщин с группой крови А(II), В(III), АВ(IV), не принимавших гормональные контрацептивы, в 1,7 раза выше, чем у пациенток с группой крови О(I). На фоне приема противозачаточных гормональных препаратов риск ТЭО у пациенток с группой крови А(II), В(III), АВ(IV) в 3,3 раза выше, чем у этих же женщин с первой группой крови. По данным О.В. Макарова, Л.А. Озолина (1998) среди пациенток, поступивших в клинику с венозными тромбозами, группы крови А(II), В(III), АВ(IV) выявлены у 84,8% беременных и 67% гинекологических больных. Авторы обнаружили в крови у женщин с группами крови А(II), В(III), АВ(IV) повышенное количество факторов VII (проконвертин) и VIII (антигемофильный фактор).

#### **Физиологические перестройки организма женщины во время беременности**

Беременность предъявляет организму женщины повышенные требования. Для обеспечения жизнедеятельности, роста и развития плода в организме матери происходят существенные изменения, которые касаются практически всех систем организма. Компенсаторные изменения в системах организма беременной приводят гомеостаз в состояние неустойчивого напряженного равновесия. При этом даже незначительный сбой в сло-

жившемся равновесии между системами может привести к изменениям гомеостаза и реализации той или иной акушерской патологии (гипертензия, гестоз, анемия и др.).

В данном руководстве мы остановимся на системах материнского организма, изменения в которых имеют наиболее важное значение в этиопатогенезе ТЭО.

**Изменения сердечно-сосудистой системы** носят адаптационный характер, обеспечивают поддержание на протяжении всей беременности и родов оптимальных условий микроциркуляции в плаценте и жизненно важных органах матери – центральной нервной системе, печени, почках (О.М. Елисеев, М.М. Шехтман, 1997; М.М. Шехтман, 1999). Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы дают возможность обеспечить необходимую для плода интенсивность доставки кислорода, питательных веществ и удаления продуктов метаболизма. Сердечно-сосудистая система функционирует в этот период в условиях повышенной нагрузки. Это обусловлено усилением обмена веществ, увеличением массы циркулирующей крови, возникновением и развитием маточно-плацентарного кровотока, нарастанием массы тела беременной женщины и многими другими причинами. Увеличение размеров матки приводит к повышению внутрибрюшного давления, поднятию уровня стояния диафрагмы и изменению положения сердца в грудной клетке ближе к горизонтальному. Проявлениями этих изменений являются стойкое отклонение электрической оси сердца влево и иногда регистрируемые умеренные дистрофические изменения миокарда, выявляемые при ЭКГ. При эхокардиографическом исследовании отмечается увеличение массы миокарда и размеров отдельных отделов сердца. Рентгеновским исследованием определяются изменения контуров сердца, напоминающие митральную конфигурацию. При выслушивании у некоторых пациенток отмечается нерезко выраженный функциональный систолический шум на верхушке сердца.

*Основные изменения сердечно-сосудистой системы заключаются в следующем* (М.М. Шехтман, 1999; Э.К. Айламазян, 2002):

**Объем циркулирующей крови (ОЦК)** при беременности претерпевает существенные изменения. Наиболее значительный прирост начинается с 6 недель беременности (J.M. Davison, 1987), увеличиваясь в среднем к концу беременности на 30 – 50% исходного уровня (до беременности). ОЦК быстро нарастает до 20 – 24 недель, максимальные изменения отмечены в 36 недель и затем держатся на этом уровне до родов. Увеличение ОЦК происходит в основном за счет увеличения объема циркулирующей плазмы (ОЦП) – на 35 – 50%. У небеременной женщины ОЦП составляет около 2600 мл, а к окончанию беременности достигает 3900 – 4000 мл. Объем циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) при этом увеличивается на 11 – 30%. Это несоответствие увеличения ОЦП и ОЦЭ приводит к возникновению физиологической гиперволемии и так называемой физиологической анемии беременных. Последняя характеризуется снижением гематокритного числа до 30% и гемоглобина со 135 – 140 до 110 – 120 г/л. Снижение



гематокрита благоприятно влияет на показатели вязкости крови – она снижается. Увеличение ОЦК можно объяснить как физиологическую адаптационную реакцию материнского организма в ответ на снижение тонуса сосудов и увеличение емкости сосудистого русла под влиянием растущих концентраций ХГЧ и прогестерона.

*Сердечный выброс* за время беременности увеличивается на 30 – 40%. Сердечный выброс возрастает с ранних сроков беременности, максимальное его увеличение отмечается в 20 – 24 недели. В первой половине беременности сердечный выброс увеличивается в основном за счет нарастания ударного объема сердца (на 30 – 40%), во второй половине – в основном за счет некоторого увеличения частоты сердечных сокращений. Минутный объем сердца возрастает частично в результате воздействия на миокард плацентарных гормонов (эстрогены и прогестерон) и частично – как следствие образования маточно-плацентарного круга кровообращения.

*Частота сердцебиений* возрастает, достигая максимальных показателей в III триместре беременности (на 15 – 20 ударов в минуту чаще, чем до беременности).

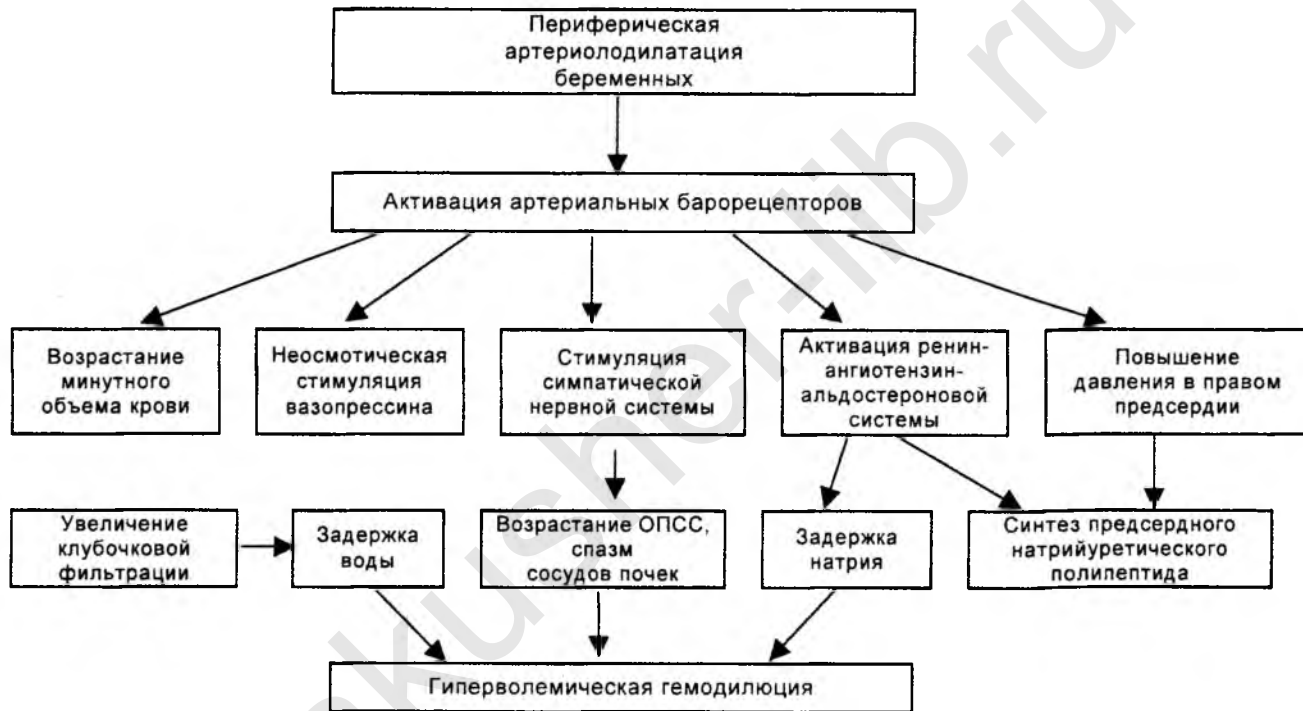
*Систолическое и диастолическое артериальное давление* уменьшается примерно до середины беременности (во II триместре на 5 – 15 мм рт.ст. по сравнению с исходным), а затем в III триместре АД увеличивается до его уровня вне беременности. Индивидуальный уровень АД определяется взаимодействием следующих факторов: снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и вязкости крови, направленных на уменьшение АД, а также увеличение объема крови и минутного объема сердца, направленных на увеличение АД. При неадекватности компенсаторных механизмов, например артериолоспазме и гиповолемии, АД повышается (В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин, 1997).

*Периферическое сосудистое сопротивление* во время беременности снижается, что связывают в первую очередь с релаксирующим воздействием на сосудистую стенку ХГЧ, эстрогенов и прогестерона и во вторую очередь – с образованием маточно-плацентарного круга кровообращения, имеющего низкое сосудистое сопротивление. Адаптационное снижение периферического сосудистого сопротивления совместно со снижением вязкости крови необходимо для обеспечения процессов гемодинамики.

Снижение периферического сосудистого сопротивления ведет к увеличению емкости периферических сосудов, которое регистрируется с первых недель беременности при исследовании центральной и периферической гемодинамики с помощью эхокардиографического исследования (G.A. Dekker, B.M. Sibai, 1998). Именно с артериодилатацией, а не с увеличением ОЦК J.M. Davison (1987) связывает увеличение клубочковой фильтрации, поскольку она резко возрастает к 10-му дню беременности, а ОЦК заметно увеличивается только с 6-й недели беременности. Относительное недозаполнение артериол, вызванное артериодилатацией, приводит к вторичной задержке натрия и воды в сосудистом русле.

Механизм развития гиперволемической гемодилуции представлен по Е.М. Шифману (2002) на схеме 3.1:

Механизм развития гиперволемической гемодилюции при беременности



Центральное венозное давление в III триместре беременности равно в среднем 8 (4 – 12) см вод.ст., у небеременных – в среднем 3,6 (2 – 5) см вод.ст.

Давление в венах верхних конечностей практически не изменяется, в венах нижних конечностей увеличивается и составляет 7 – 10 мм рт.ст. Это обусловлено более чем в 10 раз увеличивающимся маточным кровотоком во время беременности (до беременности 2% минутного объема сердца (МОС), а в поздние сроки 20 – 30% МОС) за счет увеличения МОС и ОЦК, а также значительным снижением сопротивления маточно-плацентарных сосудов, связанным с воздействием прогестерона и эстрогенов. Вследствие давления беременной матки на нижнюю полую вену отток венозной крови осуществляется преимущественно через поясничные и паравертебральные вены.

#### **Гематологические изменения:**

- *усиливаются процессы кроветворения.* Активируется эритропоэтическая функция костного мозга (плацентарный лактоген стимулирует продукцию гормона эритропоэтина). Увеличение количества эритроцитов сопровождается также изменением их размеров и формы. Объем эритроцитов особенно заметно возрастает во II и III триместрах беременности. Это связывают с системной гипоосмолярностью и увеличением в эритроцитах концентрации натрия. Возрастание объема эритроцитов приводит к увеличению их агрегации, изменению реологии и повышению вязкости крови. В то же время гиперплазмия и адаптационные изменения гемодинамики приводят к тому, что гемореология обеспечивает оптимальные условия для вынашивания беременности;
- *увеличивается общее количество клеток белой крови.* Общий уровень лейкоцитов и лимфоцитов составляет  $(9 - 15) \cdot 10^9/\text{л}$ , количество нейтрофилов может достигать 70%, имеется сдвиг формулы крови в сторону незрелых (палочкоядерных) клеток;
- *уровень тромбоцитов* практически не изменяется и составляет в норме  $(140 - 400) \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- *возрастает СОЭ* (до 40 – 50 мм/ч);
- *изменения системы гемостаза.* Беременность сопровождается сложным комплексом нейроэндокринных изменений, которые создают условия для формирования определенных особенностей кровотока в микроциркуляторном русле, а также для изменений в системе гемостаза.

Подробнее об изменениях гемостаза при беременности и в родах изложено в разд. 4.3.

**Изменения функции почек** оказывают выраженное влияние на весь водно-солевой обмен в организме женщины во время беременности. Изменения касаются анатомии и функции почек:

- *анатомия* почек во время беременности изменяется. Прежде всего, это касается размеров почек – они увеличиваются на 1,0 – 1,5 см, расширяются лоханки и мочеточники (фактор риска возникновения пиелонефрита). Дилатация мочевых путей начинается в I триместре беременности и дос-

тигает максимума к концу II и в III триместре. В основе этих изменений лежит релаксирующее воздействие плацентарного прогестерона и в меньшей степени – сдавление маткой мочевых путей;

- *поток плазмы через почки увеличивается* на 50 – 80% в I и II триместрах, а затем несколько снижается в III триместре (за счет снижения уровня креатинина и мочевины);
- *клубочковая фильтрация* в I триместре беременности возрастает (на 30 – 50%), а затем постепенно снижается. Уменьшение клубочковой фильтрации во II и III триместрах беременности происходит при почти неизменной канальцевой реабсорбции воды и электролитов, что способствует увеличению общего содержания жидкости в организме беременной (до 7 л), главным образом за счет ее внеклеточной части. Увеличение фильтрационной способности почек во время беременности происходит на фоне практически не изменяющихся показателей канальцевой реабсорбции;
- *наблюдается активация юстагломерулярного аппарата* почек с гиперсекрецией ренина и ангиотензина;
- *отмечается глюкозурия*, которая во время беременности может быть и при нормальном уровне сахара в крови;
- *диагностируется ортостатическая протеинурия*, которая может быть обусловлена сдавлением нижней полой вены и вен почек беременной маткой;
- *развивается гидроуретер* (чаще всего справа, что объясняют некоторым поворотом и смещением матки вправо), приводящий к сдавлению правого мочеточника и прижатию его к безымянной линии таза.

**Изменения гепатобилиарной системы.** Большинство показателей функции печени при физиологически протекающей беременности могут отличаться от их уровня у небеременных:

- *содержание общего белка* в начале беременности в крови беременных практически не изменяется, и только начиная со второй половины беременности уровень общего белков крови несколько снижается;
- *показатели белковых фракций и специфических белков.* В печени происходит синтез большого количества протеинов (за исключением иммуноглобулинов), синтез фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови (V, VII, X, XI, XII, XIII), фибринолитических факторов (AT-III, PC и PS). Выраженные изменения, по сравнению с показателями до беременности, происходят в белковых фракциях (снижение концентрации альбуминов и повышение глобулинов);
- *из печеночных ферментов* в сыворотке крови увеличивается содержание алкалинфосфатазы, повышается активность аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и особенно ее термостабильной фракции. Остальные печеночные ферменты (билирубин,  $\gamma$ -глутамин-транспептидаза) при физиологическом течении беременности не изменяются;
- *липидный обмен подвергается интенсивному изменению.* В крови беременных определяется липидемия с высоким содержанием холестерина и его эфиров, что свидетельствует о повышении синтетической функции печени.

**Изменения в ЦНС.** При беременности отмечается снижение возбудимости коры головного мозга до 3 – 4-го месяца беременности, а затем постепенное повышение возбудимости. Это связывают с формированием в коре головного мозга очага повышенной возбудимости – *гестационной доминанты*. По физиологическим законам индукции вокруг гестационной доминанты создается обширная зона торможения нервных процессов, которая проявляется некоторой заторможенностью беременной и направленностью ее интересов на вынашивание беременности. Это равновесие может быть нарушено воздействием на организм беременной внешних и внутренних неблагоприятных факторов, что приводит к формированию в коре других очагов возбуждения. Нарушение адаптационных механизмов в коре головного мозга предшествует возникновению тяжелых осложнений беременности (ранние и поздние гестозы), повышающих риск ТЭО.

Изменение тонуса вегетативной нервной системы оказывает неблагоприятное воздействие на тонус сосудов матери, в том числе и венозных. Это приводит к последующему нарушению процессов микроциркуляции, повышению вязкости крови и другим неблагоприятным моментам, увеличивающим риск возникновения ТЭО.

**Изменения в эндокринной системе.** Стероидогенез при беременности – это целая система, в которой принимает участие система мать – плацента – плод, работающая на основе взаимодействия органов матери и плода (В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин, 1997).

Многочисленными исследованиями эндокринных и физиологических изменений в организме женщины при беременности были выявлены тонкие механизмы регуляции этих функций, определена роль плода и плаценты в поддержании процесса беременности. Рост и развитие плода зависят от интенсивности и эффективности метаболических процессов в организме матери, в том числе от особенностей новых эндокринных взаимодействий.

С точки зрения биосинтеза стероидов плацента и плод в отдельности представляют собой несовершенные системы, так как у обоих нет определенных ферментов, необходимых для синтеза стероидов. Три ферментные системы “мать – плацента – плод” работают, дополняя друг друга, как единая функциональная гормональная система, которая основывается на взаимодействии органов матери и плода.

С 7-го дня беременности отмечается рост концентраций ХГЧ и прогестерона. Этот процесс связан с началом формирования нового эндокринного органа – плаценты. ХГЧ синтезируется клетками трофобласта и вызывает расширение сосудов и улучшение микроциркуляции. Прогестерон также расширяет сосуды и улучшает микроциркуляцию. Это ведет к снижению периферического сопротивления и увеличению объема сосудистого русла. Сосудистое русло необходимо заполнить, поэтому в ответ на вазодилатацию стимулируется вторичная задержка натрия и воды. Задержке натрия и воды в организме способствуют:

- повышенная выработка минералокортикоидов с ранних сроков;

- эстрогены, стимулирующие ренин-ангиотензиновую систему и продукцию альдостерона.

*Эстрогены* синтезируются в основном гормональным комплексом плацента – плод из метаболитов холестерина матери. 90% эстриола, определяемого в сыворотке крови матери, имеет плодовое происхождение (синтезируется надпочечниками и печенью плода) и только 10% образуется из эстрона и эстрадиола, секретируемых яичниками матери. При нормально развивающейся беременности уровни эстриола и эстрадиола постоянно возрастают в соответствии с увеличением срока беременности и ростом плода. Возрастающая концентрация эстрогенов обеспечивает рост и развитие матки, регуляцию биохимических процессов в миометрии, увеличение активности ферментных систем, повышение энергетического обмена, накопление гликогена и АТФ.

*Плацентарный лактоген (ПЛ)* обеспечивает метаболические процессы в организме матери, направленные на рост и развитие плода. Вырабатывается синцитиотрофобластом плаценты с 5 – 6-й недели беременности. 90% гормона поступает в кровь беременной, а 10% – в амниотическую жидкость. Его концентрация максимально возрастает к 36 – 37-й неделе беременности, затем уровень стабилизируется и начинает снижаться с 40 – 41-й недели. При нормально развивающейся беременности уровни ПЛ находятся в прямой корреляции с массой плода. Продукция ПЛ не имеет суточного ритма. Повышенная концентрация ПЛ отмечается при заболеваниях почек у беременных. После родов ПЛ быстро исчезает из крови женщин и к концу первых суток после родов его концентрация практически равна нулю.

*Альфа-фетопrotein (АФП)* представляет собой гликопротеин, синтез которого происходит в желточном мешке и печени плода. Синтез АФП начинается с 6-й недели беременности и максимальный его уровень в крови плода отмечается к 14-й неделе беременности, затем его уровни снижаются. Из организма плода АФП поступает в амниотическую жидкость и кровь матери. Его уровни в крови матери начинают возрастать с 10-й недели беременности и достигают максимальных значений к 32 – 34-й неделе беременности, затем его уровни снижаются.

*Кора надпочечников матери* во время беременности осуществляет усиленную продукцию глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Кроме того, усиливается синтез специфического глобулина – транскортина. Транскортин связывает свободный гормон и существенно удлинняет период его полувыведения. Кора надпочечников матери продуцирует дегидроэпандростерон, который является предшественником эстрона и эстрадиола, продуцирует кортизол, который, проходя через плаценту, превращается в кортизон.

*Надпочечники плода* играют ключевую роль в синтезе эстрогенов. Они продуцируют ДЭА-сульфат, который в печени плода гидролизуется до 16-ОН – ДЭА-сульфата и переходит в плаценту для последующей метаболизации в эстриол. По данным L. Casey, P. MacDonald (1998), надпочечники плода при доношенной беременности обладают мощным стероидо-

генезом и продуцируют от 100 до 200 мг/дл стероидов (взрослый человек секретирует всего около 35 мг/дл).

Печень плода является основным источником холестерина в крови плода (материнский холестерол проникает в плод в незначительных количествах). Эмбриональная печень содержит очень активную систему – 16 $\alpha$ -гидроксилазу.

Изменения, происходящие в эндокринной системе, оказывают влияние на механизмы регуляции системы гемостаза. Ее сдвиг в сторону гиперкоагуляции вызывают АКТГ, соматотропный гормон, прогестерон, кортикостероиды, тестостерон, адреналин. С другой стороны, В.П. Балуда и соавт. (1995) отметили усиление фибринолитической активности крови под действием тироксина, адреналина и соматотропного гормона. Нарушения гормонального баланса до беременности обнаружены у 19,6% больных с ТЭО при беременности, а среди гинекологических больных с ТЭО эндокринная патология диагностирована у 24% пациенток (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

#### **Осложнения беременности, влияющие на гемостатический гомеостаз**

О.В. Макаров и Л.А. Озолина (1998) большое значение отводят такому фактору, как **ранние гестозы беременных**. По их данным, ранний гестоз отмечен в 35,7% случаев венозных тромбозов у беременных. Объясняется это тем, что при раннем гестозе нарушается функциональное состояние центральной нервной системы, которая осуществляет нейрогуморальную регуляцию системы гемостаза. Повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению числа тромбоцитов, повышению концентрации протромбина, ускорению процесса свертывания крови и ретракции кровяного сгустка.

При **поздних гестозах** у беременных возникает постоянная активация сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза, что приводит к развитию хронически текущего синдрома ДВС и значительному повышению риска венозных тромбозов (В.Я. Голота, М.Ш. Гамисония, 1999; В.А. Ткалич, Т.В. Бандик, 2000; А.Д. Макацария и соавт., 2002; Т.Н.С. Dent et al., 1997). Согласно результатам исследований П.Н. Чуева и соавт. (2002), при позднем гестозе декомпенсированный (тромбоопасный) тип гемостаза выявляется у 80,0% пациенток, субкомпенсированный – у 20,0% обследованных.

Таким образом, на фоне изменения количественных и функциональных показателей тромбоцитов возрастает уровень продуктов деградации фибриногена в крови (М.Р. FitzGerald et al., 1996), что создает состояние неустойчивого равновесия в системе гемостаза. В этой ситуации достаточно присоединения любого провоцирующего систему гемостаза неблагоприятного фактора (кровопотеря, операционная травма и др.), чтобы вывести из равновесия филогенетически одну из самых древних и самых надежных систем – систему гемостаза (В.Н. Кустаров, В.А. Линде, 2000).

**Внутриутробная гибель плода.** Это осложнение встречается примерно в 1% всех беременностей. Частота развития синдрома ДВС в случаях гибели плода зависит от длительности нахождения мертвого плода в

утробе матери. Если ткани плода и плаценты остаются в организме матери более 5 недель, в этом случае частота гипофибриногемии достигает 40%. В данном случае происходит поступление в кровотоки матери продуктов аутолиза плаценты и децидуальной оболочки. Кроме того, отмечается трансплацентарный переход тромбопластина и тромбопластиноподобных веществ плаценты в кровотоки беременной, что приводит к развитию хронического синдрома ДВС. Динамическое исследование состояния системы гемостаза при длительном нахождении мертвого плода в матке показывает, что они носят фазный характер: гиперкоагуляция сменяется продолжительной гипокоагуляцией во всех трех стадиях процесса свертывания крови (А.С. Слепых, 1984; В.И. Черний и соавт., 2000). Прогрессирование ДВС ведет к появлению признаков коагулопатии потребления (потребляются факторы коагуляции – V, VIII, протромбин и тромбоциты), что свидетельствует о развитии подострой стадии синдрома (С.И. Жук та співавт., 2002).

При своевременно начатом лечении нарушения свертываемости регистрируются только в 10% случаев. В случаях гибели плода и преждевременного отслоения плаценты частота нарушений коагуляции резко возрастает, а та же ситуация на фоне преэклампсии в 83% случаев сопровождается нарушениями систем гемостаза и фибринолиза (Е.М. Шифман, 2002).

В случаях гибели одного плода из двойни при монозиготной двуплодной беременности тромбопластиноподобные вещества от мертвого плода через плацентарные анастомозы попадают в венозное русло живого плода. Это часто приводит к немедленной эмболии сосудов и гибели второго плода. Если же он выживает, то у него развиваются выраженные гемодинамические нарушения (артериальная гипотензия), инфаркты и повреждение клеток головного мозга (мультикистозная энцефаломалиция), поражение кишок, почек, легких (Э.Р. Норвитц, Д.О. Шордж, 2003).

**HELLP-синдром.** Нарушения в системе гемостаза являются ведущим патогенетическим звеном в этиологии HELLP-синдрома и ТЭО при данном осложнении беременности. Токсические продукты, выделяющиеся из ишемизированного трофобласта, такие как ФНО $\alpha$ , прокоагулянтные простагландины, эндотелин-1, повреждают сосудистый эндотелий, что приводит к усиленному распаду простаглицина и относительному увеличению ТхА<sub>2</sub>. Последующая массивная активация тромбоцитов обуславливает их повышенное потребление. Циркулирующие тромбоциты адгезируются к коллагену в местах повреждения эндотелия сосудов, что ведет к их потреблению и тромбоцитопении (В.Н. Серов и соавт., 1997; А.Д. Макацария, 2002; Е.М. Шифман, 1999; 2002). Тяжелое повреждение гепатотоков вызывает дефицит синтезируемых в печени гемостатических факторов, тромбоцитопению, что на фоне их чрезмерного потребления приводит к тяжелой гипокоагуляции (К.Кіпouchі et al., 1996; А.Я. Сенчук, О.В. Голяновский, В.П. Васильковский, 2000; С.П. Лысенков, В.В. Мясникова, В.В. Пономарев, 2002).

**Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).** Частота этой патологии колеблется от 0,4 до 1,8%, а материнская смертность даже в развитых странах составляет 3,1% (С. V. Ananth



et al., 1999; Е.М. Шифман А.Д. Тиканадзе, В.Я. Вартанов, 2001; Е.М. Шифман, 2002). Подострая и острая формы ПОНРП характеризуются, по данным В.И. Кулакова, И.В. Прошиной (1996), А.Д. Макацария (2002), Е.А. Чернухи (2002), стадий активации системы гемостаза, о чем свидетельствует снижение уровня АТ-III за счет образования неактивного комплекса тромбин-антитромбинового комплекса и повышения концентрации РФМК и ПДФ. Снижение уровня АТ-III у пациенток с ПОНРП является показателем снижения общей антикоагулянтной активности плазмы, что обусловлено интенсивным потреблением АТ-III в процессе активации факторов свертывания крови (XII, XI, IX, VII, V и тромбина).

**Эмболия околоплодными водами (ЭОВ).** Расстройства гемостаза более чем в 70% случаев начинаются уже во время шока. Их патогенез связан с составом, ферментативной активностью амниотической жидкости и скоростью ее проникновения в материнский кровоток. При ЭОВ развивается синдром ДВС, который характеризуется быстрой сменой фаз: вначале гиперкоагуляция – идет молниеносное потребление факторов свертывания на тромбообразование. Происходит быстрое и обширное микрофибрирование микроциркуляторного русла в жизненно важных органах, что усугубляет неадекватную капиллярную перфузию, тканевую гипоксию и состояние шока (Н. Изада, Г. Лейзерович, 1999). Катастрофическое потребление факторов свертывания сопровождается значительным снижением их синтеза, что вызывает выраженную гипокоагуляцию.

Быстрое наступление стадии патологического фибринолиза ДВС-синдрома обусловлено рефлекторным освобождением активаторов плазминогена из сосудов, приводит к лизису тромбов в сосудах матки с развитием кровотечения жидкой, не сворачивающейся кровью. В свою очередь, сама амниотическая жидкость обладает мощными антифибринолитическими свойствами. При ЭОВ снижается содержание факторов I, II, V, VIII, развивается выраженная тромбоцитопения, лейкопения, появляются патологические антикоагулянты. Процесс значительно усугубляется, если амниотическая жидкость, попавшая в кровоток матери, содержит меконий.

Таким образом, основную роль в патогенезе ЭОВ играют тканевые факторы свертывания крови, что требует терапии и профилактики ДВС-синдрома в любой его фазе.

### **Инфекция, хронические воспалительные и аллергические заболевания**

Инфекция, аллергены, воспалительные заболевания (например, у женщин в области малого таза, особенно послеродовые воспалительные осложнения), хроническая бронхолегочная патология могут индуцировать внутрисосудистую активацию системы гемостаза, приводить к патологическому снижению фибринолитической активности крови, провоцировать возникновение тромбозов (В.Н. Серов и соавт., 1997; В.А. Заболотнов, 1999; Т.Г. Романенко и соавт., 2000; А.Д. Макацария и соавт., 2002).

По данным G.Lau (1995), среди обследованных им 116 больных с ТЭО у 22,4% пациентов был сепсис. В условиях системной воспалительной реак-

ции тромбоцитарное звено гемостаза претерпевает значительные изменения и становится функционально неполноценным. Цитокиновая агрессия приводит к некоторому снижению АЧТВ, что свидетельствует об активации II, IX, X, XI, и XII факторов свертывающей системы. Снижается ПИ, отмечается наличие положительного этанолового теста. В сосудистом русле накапливаются растворимые комплексы фибрина: фибринмономер, олигомеры фибрина и продукты его деградации (Р.Э. Якубцевич и соавт., 2002). Исследования состояния системы гемостаза при акушерском септическом шоке свидетельствуют о наличии в большинстве случаев I фазы и реже II фазы синдрома ДВС (Б.Л. Гуртовой, В.Н. Серов, А.Д. Макацария, 1981).

Факторы, индуцирующие тромбогенез, могут обуславливать замедление циркуляции крови вследствие токсического повреждения органов и сердечно-сосудистой системы, повреждение эндотелия стенки сосудов и снижение ее антитромбогенных свойств, изменение состава крови, активации системы гемостаза.

Острые инфекционные заболевания (ОРЗ, грипп, ангину и т.д.) в последний месяц перед развитием венозного тромбоза, по данным О.В. Макарова, Л.А. Озолина (1998), перенесло 25,9% беременных, а у 11,6% пациенток отмечено наличие хронической инфекции (тонзиллита, пиелонефрита и т.д.). Среди гинекологических больных с тромбозами авторы диагностировали острые инфекции у 4%, а хронические – у 54% женщин.

**Анемия у беременных и гинекологических больных** является благоприятным фактором для развития ТЭО (А.Я. Сенчук, 1996; О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; О.В. Кравченко, С.М.Ясниковська, 1999). По данным авторов, до возникновения тромбоза анемии (гемоглобин ниже 100 г/л) имели около 40% беременных и более 50% гинекологических больных. Анемия приводит к угнетению Хагеман-зависимого фибринолиза, повышению уровня фибриногена. Особое внимание должно уделять длительно текущему анемическому синдрому (А.Я. Сенчук и соавт., 1999). При длительном течении анемии во время беременности авторы отметили достоверное сокращение времени и увеличение скорости свертывания плазмы, повышение уровня фибриногена. Угрожающими по возникновению ТЭО являются состояния, когда анемия протекает на фоне гиповолемии, что достаточно часто диагностируется при сочетанном осложнении беременности анемией и поздним гестозом (А.Я. Сенчук, Т.Д. Задорожная, К.К. Константинов, 2002).

**Артериальная гипертензия.** Повышение артериального давления приводит к повышению тромбогенного потенциала крови и снижению антитромбогенной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов. Это обусловлено гидродинамическим стрессом, приводящим к повреждению эндотелия сосудов и активации тромбоцитов и тромбогенеза (В.Н. Серов, А.Д. Макацария, 1987; В.П. Балуда и соавт., 1992; В.Н. Серов и соавт., 1997). По данным О.Н. Ковалевой и Т.Н. Амбросовой (2003), при прогрессировании артериальной гипертензии происходит снижение уровня фибронектина "клеющего макрофага", прини-

мающего участие во взаимосвязях между эндотелием сосудистой стенки и клетками крови. Снижение уровня фибронектина обусловлено его активным вовлечением в процессы опсонизации в условиях избыточного содержания поврежденных клеток при гемодинамическом повреждении. Кроме того, фибронектин активно расходуется на формирование межклеточных связей между структурно и функционально измененными тромбоцитами в тромбоцитарном сгустке. Среди больных с ТЭО гипертоническая болезнь обнаружена у 5,3% беременных и 58% гинекологических больных (О.В.Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

**Органические заболевания сердца.** У пациенток, страдающих заболеваниями сердца, во время беременности, в послеродовом и послеоперационном периодах повышен риск возникновения ТЭО (В.П. Балуда и соавт., 1992).

При этой патологии в значительной степени нарушается кровоток в венозной системе, повышаются венозное давление и тромбогенный потенциал крови. Сочетание этих изменений с физиологическими перестройками гемостаза во время беременности значительно повышает риск венозных тромбозов при беременности, протекающей на фоне органических заболеваний сердца (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

При предоперационном обследовании гинекологических больных и планировании объема профилактических мероприятий необходимо учитывать, что сердечная недостаточность сопровождается истощением процессов ферментативного фибринолиза и одновременно активизируется свертывающая система крови, что может приводить к развитию острых форм ишемической болезни сердца (О.С. Полянська та співавт., 2003; Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, Н.П. Гайналь, 2003; А.Н. Сухомлин та співавт., 2003).

**Острая кровопотеря** сопровождается внутрисосудистой активацией системы гемостаза с последующей внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов и диссеминированным свертыванием крови, что часто является пусковым моментом развития ТЭО. Следует отметить, что чем больше кровопотеря, тем более выражены изменения в системе гемостаза. При этом происходит внутрисосудистая активация системы гемостаза, индуцирующая внутрисосудистую активацию тромбоцитов и диссеминированное свертывание крови. По данным В.И. Кулакова и соавт. (1982), патологическая кровопотеря повышает риск возникновения послеродовых тромбофлебитов в четыре раза. По данным исследований О.В. Макарова, Л.А. Озолина (1998), среди гинекологических больных с развившимися ТЭО у 21% пациенток отмечалась острая кровопотеря (более 200 мл).

**Гемотрансфузии.** Переливания донорской крови, массивные переливания крови, а также реинфузии крови, излившейся в брюшную полость, являются фактором риска возникновения ТЭО. Этот вид приобретенной тромбофилии относится к ятрогенным. **Ятрогенное поражение** следует рассматривать как неумышленное или неизбежное повреждение функций или структуры организма, вызванное медицинским действием (А.П. Зиль-

бер, 1999). Автор предлагает следующую систематизацию ятрогенных поражений, связанных с гемотрансфузией:

- иммунные реакции на кровь – от умеренного озноба или гемолиза до гемотрансфузионного шока и полиорганной недостаточности;
- инфицирование больных, в том числе возбудителями гепатита, сифилиса, ВИЧ и др.;
- метаболические расстройства;
- коагулопатия, связанная с наличием в данных трансфузионных средах активированных факторов свертывания системы крови, вследствие чего трансфузия сопровождается резкой внутрисосудистой активацией системы гемостаза, ведущей к внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и диссеминированному свертыванию крови (Н.А. Горбунова, Т.А. Балакина, 1987);
- осложнения процедуры – от флебита до газовой эмболии.

По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), 11% гинекологических больных с развившимися ТЭО производили гемотрансфузию. Особое внимание, по мнению авторов, следует уделять срокам заготовления переливаемых эритроцитов, поскольку после заготовления донорская кровь претерпевает необратимые изменения с образованием устойчивых агрегатов, размеры и количество которых быстро нарастают после трехдневного хранения. Так, к трехнедельному сроку в 100 мл крови содержится 70 млн агрегатов из микро- и макрогустков размерами от 10 до 200 мкм. При этом основная масса представлена микрогустками размером 40 мкм.

В связи со сказанным выше считаем необходимым привести выдержки из Резолюции научно-практической конференции Ассоциации акушеров-гинекологов Украины “ПИТАННЯ ГЕМОТРАНСФУЗИОЛОГІЇ В АКУШЕРСТ-ВІ” (г. Николаев, 4 октября 2002 г.):

- переливание препаратов и компонентов крови следует считать одним из основных лечебных мероприятий при массивных акушерских кровотечениях, подтвержденных объективными методами исследования;
- считать трансфузию цельной крови на гепарине операцией трансплантации и осуществлять ее по строгим показаниям, которые должны быть четко обоснованы в истории болезни, в случаях неэффективности альтернативных методов лечения и отсутствии необходимых компонентов и препаратов крови.

Считаем, что даже при переливании свежей крови целесообразно использовать микрофильтр, который осуществляет глубинную фильтрацию крови и эритромаcсы. Не оказывая повреждающего действия на кровь и ее компоненты, микрофильтр не пропускает макро- и микрогустки размером более 30 мкм, что является действенной профилактикой ТЭО.

**Злокачественные опухоли.** Сама раковая опухоль, вмешательства с целью ее излечения (облучение, обширная операция с большой кровопотерей и под общим обезболиванием) и сильнейший психологический стресс у пациентки приводят к резкому нарушению гомеостаза у больной. Развитие опухоли и ее рост сопровождается значительным потреблением аль-

буминов и относительным увеличением фракции глобулинов и фибриногенов, что приводит к значительному повышению вязкости крови и образованию агрегатов в сосудистом русле (В.А. Лісецький, Г.П. Олійниченко, 2003).

Наиболее часто ТЭО развиваются у больных с муцин-секретирующими аденокарциномами (опухоль поджелудочной железы, легких, желудка, пищевода, толстой кишки, яичников), опухолями головного мозга, молочной железы, злокачественными поражениями крови.

Частота выявляемости рака у лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и/или легочной эмболией, по данным P.Prandoni et al. (1992), значительно возрастает. Авторы обнаружили опухоли у 1,9% больных с вторичным и у 7,6% больных с идиопатическим тромбозом.

Опухолевые клетки могут активировать свертывающую систему опосредованно – через мононуклеары-фагоциты, стимулируя выработку ими различных прокоагулянтных субстанций, в частности, активаторов тканевого фактора и X фактора коагуляции. По мнению N.F. Dvorak (1994), системная активация коагуляции может быть результатом диффузии в плазму экстравазальных факторов свертывания, продуцируемых растущей раковой опухолью.

Немаловажное значение в этиологии тромбообразования при раковой патологии имеет и другой фактор триады Вирхова – изменение сосудистой стенки – эндотелия. J.E. Naschits et al. (1993) в эксперименте *in vivo* был изучен процесс адгезии раковых клеток к венозному эндотелию. Суспензию культуры клеток лимфомы тимуса и карциномы Валькера вводили в нижнюю полую вену крыс и мышей. В случае неизмененного эндотелия микроагрегаты из раковых клеток и тромбоцитов фиксировались на внутренней оболочке сосуда. Это приводило к закупорке межклеточного пространства и снижению антитромбоцитарной активности субэндотелиальных структур стенки сосуда. Если опыт ставили на животных с механически поврежденной эндотелиальной поверхностью поллой вены, то раковые клетки покрывали слой тромбоцитов и фибрина, осевших на субэндотелии. Результаты обеих серий эксперимента демонстрируют комплекс взаимодействий между эндотелием, тромбоцитами и раковыми клетками.

Неблагоприятное воздействие на эндотелиальные клетки сосудов онкобольных могут оказывать и химиопрепараты, а также рентгенотерапия. Доказано, что цитостатики (блеомицин, винкристин) обладают либо прямым повреждающим действием на эндотелиоциты, либо увеличивают повреждающее действие других препаратов (адриомицина). Многие из этих лекарственных средств (циклофосфамид, метотрексат), особенно при комбинированном применении, оказывая повреждающее действие на эндотелиальные клетки, способствуют, с одной стороны, увеличению образования прокоагулянтов и кининов, а с другой, – снижению продукции РС и PS.

**Эмоциональный стресс.** Полная свобода от стресса, по мнению Селье, означала бы смерть. В то же время, если стресс длителен или сильно выражен, он может стать причиной нарушения гомеостаза организма женщины, а при крайних его проявлениях привести к смерти. Профессио-

нальные перегрузки, нервное и психическое перенапряжение, беременность и патологические роды, гинекологические заболевания и операции являются предрасполагающими факторами нарушения гомеостаза, в частности системы гемостаза, что провоцирует возникновение ТЭО. Эмоциональный стресс приводит к повышению тромбогенного потенциала крови, индукции внутрисосудистой активации системы гемостаза, снижению антитромбогенной активности сосудистой стенки (В.В. Никонов, 2002). По мнению О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), частые эмоциональные стрессы во время беременности приводят к нарушениям нервно-гуморальной регуляции системы гемостаза и возникновению венозных тромбозов у 20,5% беременных.

**Снижение фибринолитической активности крови.** В норме при активации системы гемостаза происходит активация фибринолитической системы (повышение в крови концентрации плазминогена и понижение антиплазминовой активности крови), которая препятствует закупорке сосудов тромбами. При угнетении фибринолитической системы образующийся в сосудах фибрин не лизируется, что приводит к росту тромбов. Проблемы с фибринолизом отмечаются у больных с сахарным диабетом, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, заболеваниями печени, злокачественными опухолями (Г.В. Андреев, 1980; М.И. Кошелева, 1982; О.П. Голобородько, К.Н. Веремеенко, 1982). Снижение фибринолитической активности крови отмечено при фибромиоме матки (В.Н. Беседин, 1968), гинекологических заболеваниях, доброкачественных и злокачественных опухолях внутренних половых органов (И.М. Мазитов, 1975; К.Н. Веремеенко, 1982). По данным О.В. Макарова, Л.А. Озолина (1998), при обследовании больных с лейомиомой матки выявляется снижение среднего значения активности АТ-III на 10,5%, у больных раком эндометрия этот показатель снижен на 15,8%. В этих же группах авторы обнаружили увеличение числа тромбоцитов соответственно на 35,1 и 33,8%. При этом отмечено повышение агрегационной активности тромбоцитов при раке эндометрия.

По мнению Г.П. Титова, Н.И. Тихомирова (1995), первичным патологическим очагом тромбофилии является матка с опухолью. Гистологическое изучение лейомиомы позволило авторам выявить процессы коагуляции и лизиса в клеточных и неклеточных структурах и в сосудистом русле. Эти изменения определяют состояние тромбофилии. Гемореологические нарушения у этих пациенток отмечаются также в венах малого таза и нижних конечностей.

**Медикаменты и инфузионные растворы.** На свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов, фибринолиз и стенку сосудов влияет ряд сердечно-сосудистых, нейротропных и других препаратов.

Лекарственные препараты могут как создавать повышенную склонность крови к свертыванию и тромбообразованию, так и индуцировать тромбоз на фоне существующего у больного тромботического состояния, протекающего бессимптомно.

Не следует злоупотреблять внутривенными введениями, так как внутрисосудистое введение концентрированных гиперосмотических растворов может привести к повреждению стенки сосудов вследствие травмирования их иглой или катетером либо к химическому повреждению интимы сосудов (О.В. Макаров и соавт., 1998).

Внутривенное введение различных концентрированных растворов, особенно при частых введениях больших количеств различных препаратов, может быть причиной возникновения тромбофлебита. Для предупреждения тромбозов при назначении лекарственных средств следует учитывать как состояние организма больного, так и свойства вводимого препарата (учет его возможного тромбогенного действия).

**Оральная контрацепция и прием препаратов, используемых для заместительной эстрогенной или прогестиновой гормональной терапии (ЗГТ).** Использование гормональных и стероидных препаратов для профилактики беременности, лечения дисменореи и меноррагии увеличивает риск развития ТЭО, особенно венозных (M. Vessey et al., 1986; L.Ag. Norris, J. Bonnar, 1996; Р.Г. Бороян, 1997; R.M. Daniel, 2000). Впервые на основании клинических наблюдений Е.Т. Tyler (1963) предположил наличие связи между приемом пероральных контрацептивов и ТЭЛА. Его наблюдения были затем подтверждены J.R.Coll (1967) в исследовании "случай – контроль". В последующем многочисленные исследования показали, что у женщин, постоянно принимающих гормональные контрацептивы, тромбозы возникают в 4 – 8 раз чаще, смертельные ТЭЛА – в 4 – 15 раз, послеоперационные ТЭО – в 2 – 8 раз, инфаркты миокарда – в 2 раза и более, а мозговые инсульты – в 3 – 5 раз чаще, чем у женщин того же возраста, но не принимающих гормональные контрацептивы (В.П. Балуда и соавт., 1992; Р.Г. Бороян, 1997).

Развитие тромбофилии в связи с приемом гормональных контрацептивов и стероидных препаратов объясняется действием на свертывающую систему крови эстрогенов, в частности, высоких доз этинилэстрадиола (W.H.W. Inman et al., 1970; L.Ag. Norris, J. Bonnar, 1996). Под их влиянием подавляется выработка АТ-III, РС и PS, активируется свертывающий потенциал (возрастает содержание VI, VII, VIII, IX и X факторов, фибриногена), повышается способность тромбоцитов к агрегации и адгезии, снижается фибринолитическая активность (Л.А. Марченко, А.Д. Макасария, 1987; З.С. Баркаган, 1988, 1991; Р.Г. Бороян, 1997; A.Igbinovia, 1995; O. Lidgaard, 1995). В то же время, по данным Е. Учиковой и соавт. (2002), изучавших гемостаз после 6 месяцев приема низкодозных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), статистически значимые изменения системы коагуляционного гемостаза (снижение АТ-III, РС и PS, повышение фактора X и Пг) свидетельствовали о возрастании коагуляционного потенциала и компенсаторной активации системы фибринолиза. Достоверное повышение концентраций плазминогена в крови женщин, принимавших КОК, объясняют неспецифическими эффектами эстрогенов на протеины гемостаза (U.H. Winkler, 1998, 2000; R. Lawrenson, R. Farmer, 2000).

Частота венозных тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний при приеме КОК зависит от дозы эстрогена и типа прогестина, входящих в состав препарата (Р.Г. Бороян, 1997). Большими перспективными исследованиями, посвященными проблеме контрацепции и тромбоза, было установлено, что опасность возникновения ТЭО у женщин, пользовавшихся противозачаточными таблетками, содержащими более 50 мг эстрогена, в 2 – 12 раз превышала таковую у тех, которые применяли вагинальные методы профилактики зачатия. Опасность возрастала еще в 3 раза, если к этому фактору риска добавлялся такой фактор, как курение. У курящих отмечаются изменения гемостаза в виде снижения протромбинового времени, повышения уровня фибриногена и плазминогена, снижения уровня АТ-III (B.V. Gerstman et al., 1991).

Использование контрацептивов второго поколения, в котором было уменьшено содержание эстрогенов до 35 – 20 мг, несколько снизило опасность развития ТЭО. Внедрение контрацептивов третьего поколения, содержащих *Levonorgestrel*, *Desogestrel*, *Gestodene*, снизило частоту ТЭО еще в большей степени (в 4 раза по сравнению с применением контрацептивов первого поколения). Тем не менее, этот показатель в 2 раза превышает аналогичный контрольной группы.

О сохраняющемся риске ТЭО при использовании новых контрацептивов, несмотря на их большую безопасность, свидетельствуют и данные Национального центра здоровья США: если базовая частота тромбозов и эмболий среди женщин репродуктивного возраста составляет менее 5 на 100 тыс. женщин в год, то при применении новых противозачаточных средств – 30 на 100 тыс. женщин в год. Аналогичные цифры распространенности ТГВ приводят и европейские исследователи: без оральных контрацептивов – в Англии – 0,4 на 10 тыс. женщин в год, в Нидерландах – 0,8 на 10 тыс. женщин в год, в Дании – 3 на 10 тыс. женщин в год.

Опасность развития ТЭО значительно возрастает при применении гормональных препаратов и наличии других факторов риска, в частности, возраст старше 40 лет, ожирение, оперативные вмешательства, курение, варикозное расширение вен нижних конечностей, перенесенные в прошлом тромбозы и эмболии (J.R. Coll, 1983). Критические тромбофилии развиваются у пациенток, принимающих гормоны и страдающих врожденными нарушениями свертываемости крови – наследственным дефицитом АТ-III, белков С и S, APC-резистентностью и др. (A.M. Farag et al., 1988; B.M. Alving, P.C. Comp, 1992)

У курящих женщин тромбофилии, вызванные этими препаратами, усугубляются снижением выработки простагландина-1-2 вследствие токсического действия никотина на венозный эндотелий и субэндотелиальные структуры.

Риск ТЭО особенно повышается в первые 4 мес приема гормональных препаратов и полностью исчезает через 3 мес после их отмены. По данным О.В. Макарова, Л.А. Озолина (1998), 7,1% беременных и 16% гинекологических больных с ТЭО получали половые стероиды. При этом среди



беременных были пациентки, получавшие комбинированные эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, стимуляторы овуляции и сохраняющую терапию гестагенами во время данной беременности.

Медроксипрогестерон (Депо-провера) способен изредка вызывать снижение уровня АТ-III. На этом основании ТЭО являются одним из основных побочных эффектов препарата (Р.Г. Бороян, 1997). В то же время этот риск повышен при применении медроксипрогестерона у исходно тромбоопасных онкологических больных (K.Fahmy et al., 1991; Y.Okada, K.Horikawa, 1992; T. Ishizaki et al., 1992).

Достаточно высок также риск развития ТЭО при применении стероидных препаратов, назначаемых с заместительной целью (в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой). Суммарный показатель относительной частоты тромбозов и эмболий составляет, по данным кумулятивного анализа, 0,7 – 2,7. В рандомизированном контролируемом исследовании S. Huller et al. (1998) показано, что венозные ТЭО чаще отмечались в группе женщин, получавших ЗГТ (34 из 1380), чем в группе пациенток, получавших плацебо (12 из 1383).

Основные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI (JAMA 2002) указывают на увеличение заболеваемости раком молочных желез, острой коронарной недостаточностью, легочной эмболией в группе женщин, принимающих ЗГТ, по сравнению с плацебо.

Риск возникновения тромбозов при приеме гормональных контрацептивов значительно увеличивается на фоне повышенного кровяного давления. Появление головных болей типа мигрени, парестезии, слабости в конечностях, нарушения зрения могут быть предвестниками возникновения инсульта головного мозга при приеме гормональных контрацептивов, которые следует при этом отменять незамедлительно, а женщины, у которых эти симптомы выявляются, подлежат тщательному обследованию, включая систему гемостаза.

С целью предотвращения ТЭО необходимо не только использовать современные низкодозированные контрацептивы и препараты для ЗГТ, но и проявлять особую осторожность при возникновении факторов, вызывающих развитие тромбофилии. От назначения данных препаратов необходимо отказаться за 4 недели до предполагаемой хирургической операции и в течение двух недель после нее. Кроме того, ЗГТ и контрацептивы необходимо исключить при длительной иммобилизации и у больных с нарушениями мозгового и коронарного кровообращения (Р.Г. Бороян, 1997).

### **3.2. Факторы, приводящие к нарушению кровотока и венозному стазу**

**Варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность нижних конечностей.** Значение этой патологии венозных сосудов как фактора риска развития ТЭО состоит в том, что при варикозном расширении подкожных вен в стадии декомпенсации в мышечно-венозной "помпе" голени у 96,8% больных обнаруживается несостоятельность клапанов

перфорантных вен, у 92% – эктазия глубоких, у 55,5% – изолированное расширение подкожной вены и у 22% пациентов – сочетание их. Венозные эктазии и связанная с ними клапанная недостаточность нарушают движения крови внутри мышечно-венозной “помпы” голени. А уменьшение роли мышечно-венозного насоса нижних конечностей приводит к возникновению стаза крови и другим нарушениям.

Варикозное расширение вен нижних конечностей встречается, по данным различных авторов, у 8 – 40% беременных женщин, причем более чем у половины из них оно впервые возникает во время беременности (М.М. Шехтман, 1999; А.Я. Сенчук, Т.В. Юрковська, Т.М. Платонова, 2003). Это заболевание часто осложняется тромбофлебитом и является одной из наиболее распространенных причин венозных ТЭО, частота которых колеблется от 38 до 50,8%, причем 70 – 90% из них возникает во время беременности. Смертность от ТЭО колеблется от 0,23 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет 2,8 – 9,2% (Я.Н. Ковальчук, З.З. Токова, 1997; О.В. Макаров и соавт., 1998; 1999; М.М. Шехтман, 1999).

Венозный тромбоз и ТЭЛА у беременных встречаются в 5 – 6 раз чаще, чем у небеременных, а после родов – в 3 – 6 раз чаще, чем до родов (О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Л.А. Озолиня, 1996; Н.В. Орджоникидзе, Б.Л. Гуртовой, 2000).

О.В. Макаров, Л.А. Озолиня (1998) при обследовании пациенток с ТЭО выявили наличие заболеваний сосудов (варикозная болезнь, тромбофлебит поверхностных вен, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА) у 41,9% беременных. Среди гинекологических больных с возникшими ТЭО сосудистая патология встречалась в 85% случаев (варикозная болезнь – у 55% женщин, тромбозы и тромбоземболии в анамнезе имели 30% пациенток).

**Изменения гемостаза при варикозной болезни.** Нарушения гемостаза при варикозной болезни прогрессируют со II триместра беременности (М.А. Репина и соавт., 1991; А.Я. Сенчук, Т.В. Юрковська, Т.М. Платонова, 2003). При этом выявлено два варианта нарушений гемостаза. Первый – это нарушения по типу гиперкоагуляции с активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, гиперфибриногенемия, активация факторов протромбинового комплекса и другие признаки предтромботического состояния организма). Существенны изменения в антикоагулянтном звене. У ряда больных очень резко (на 30 – 35%) снижается активность АТ-III, повышается толерантность плазмы к гепарину, сокращается гепариновое время по Сирмаи. Эти изменения обычно сопровождаются угнетением системы фибринолиза. Следует обратить особое внимание на определение АТ-III, которому принадлежит важная роль в сохранении жидкого состояния крови и защите организма от тромбозов. При физиологической беременности активность АТ-III возрастает одновременно со свойственной беременности гиперкоагуляцией. Наиболее интенсивно активность АТ-III возрастает с 17-й до 27-й недели и с 31-й по 40-ю неделю. Существуют лица с врожденной (генетической) или приобретенной недостаточностью АТ-III. Недостаточность

АТ-III, особенно сочетающаяся с патологией сосудов, резко увеличивает риск тромбозов. Учитывая, что беременность сама по себе повышает риск ТЭО, определение АТ-III имеет самостоятельное значение. Другой вариант нарушений гемостаза при варикозной болезни – гипокоагуляция (снижение активности факторов протромбинового комплекса, концентрации фибриногена, факторов свертывания и др.) в сочетании с тромбоцитопатией (поражение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза). У этих больных снижены адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка и др. Эти изменения свидетельствуют о высоком риске кровотечений в родах при варикозной болезни.

Подробно акушерские и гинекологические проблемы варикозной болезни нижних конечностей рассмотрены в гл. 5 данного руководства.

**Наличие ТЭО в анамнезе** обоснованно считается наиболее важным предрасполагающим фактором развития очередного эпизода ТЭО. Доказано (R.J.Beyth et al., 1995), что у 21 – 34% больных, перенесших ТГВ, в течение 5-летнего периода развивается рецидив заболевания, который в 15% наблюдений приводит к ТЭЛА. Относительный риск развития ТГВ в случае наличия этого предрасполагающего условия составляет 80,8%. Последствия перенесенного тромбоза – посттромботическая болезнь (ПТБ) проявляется через 5 – 15 лет и регистрируется примерно у 25% больных, перенесших распространенный тромбоз вен голени, у 46% пациентов с поражением сосудов голени и бедра и у 90 – 98% больных после илюофemorального тромбоза. На долю ПТБ приходится 40 – 50% всей хронической венозной недостаточности нижних конечностей, которая встречается с частотой 1,5 – 2% в общей популяции.

Патогенетической основой тромбообразования у больных с ТЭО в анамнезе являются изменения стенки сосуда и гемодинамики в конечности, которые возникли в результате перенесенного ранее тромбоза. Грубые морфологические изменения в глубоких венах в виде облитерации их просвета, частичной или полной реканализации, разрушения клапанов, потери стеной антикоагулянтных свойств способствуют замедлению скорости тока крови по ним, стазу, что при возрастании коагуляционного потенциала приводит к развитию тромбоза. Важную роль в качестве пускового фактора играют изменения гемостаза, особенно фибринолитической активности крови, которые могут сохраняться долгие месяцы.

**Профессии, связанные с длительными статическими нагрузками.** Варикозной болезнью чаще всего страдают представители профессий, работа которых связана с необходимостью длительного нахождения на ногах. К ним относятся, в частности, хирурги, повара, продавцы и др. Необходимость длительного нахождения в вертикальном положении при минимальных движениях выключает работу мышечного насоса, каковым являются мышцы голени и бедер. Вены длительное время испытывают повышенное гидростатическое давление, что приводит к застою крови, нарушению трофики венозной стенки, расширению вен и их клапанной недостаточности.

**Гиподинамия и длительный постельный режим.** В послеоперационном периоде, вследствие бездеятельности мышечно-венозной "помпы" голени (постельный режим, иммобилизация конечности), расстройства венозной гемодинамики в нижних конечностях сохраняются достаточно долго (до начала движений). К тому же стаз крови в дилатированных внутримышечных венах голени усугубляется со снижением минутного объема крови и скорости артериального кровотока, вызванных ухудшением функции сердца.

Замедление потока крови приводит к расстройству метаболизма в интима венозных сосудов, который во многом зависит от контакта с циркулирующей кровью. В местах ишемизированного эндотелия наблюдается адгезия лейкоцитов, тромбоцитов и фибрина, что и приводит к образованию тромба. Причинами повреждения эндотелия могут быть также различные вирусные и бактериальные инфекции, а также иммунные нарушения. Помимо этого, в зонах замедленного кровотока происходит активация факторов коагуляции, скорость нейтрализации которых циркулирующими антикоагулянтами резко снижается.

Начинается тромбообразование с агрегации тромбоцитов и отложения фибрина в карманах клапанов вен, где вследствие завихрения потока крови и снижения ее скорости в наибольшей степени выражены явления стаза.

По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), гиподинамия в течение 2 недель стала причиной ТЭО у 50% беременных (длительный постельный режим для сохранения беременности).

**Факторы, приводящие к нарушению венозного оттока из вен нижних конечностей.** К таким факторам во время беременности относится прежде всего наличие самой беременности. Растущая матка занимает значительную часть брюшной полости, повышает внутрибрюшное давление, сдавливает нижнюю полую вену, что в значительной степени затрудняет отток крови из нижних конечностей. Кроме того, во время беременности происходят сложные гормональные сдвиги, что влечет за собой изменение структуры соединительной ткани в сосудистой стенке (разрыхление эластических и коллагеновых волокон). К усугубляющим моментам следует отнести наличие крупного плода, многоводие, многоплодие, гиподинамия. По данным нашей клиники, у беременных, страдающих варикозной болезнью, масса новорожденных 4000 г и больше была отмечена у 24,5% женщин, у здоровых – только в 10% случаев.

Внутрибрюшное давление возрастает также при наличии в малом тазу опухолей больших размеров (величина матки при лейомиоме как до 14 недель беременности и больше). Среди обследованных О.В. Макаровым и Л.А. Озолина (1998) больных с венозными тромбозами опухоль малого таза больших размеров диагностирована в 56% случаев.

**Изменения венозной гемодинамики в зависимости от вида наркоза.** Среди многих причин, оказывающих неблагоприятное воздействие на систему гемостаза, не последнее место занимает влияние фактора общей анестезии или отдельных ее компонентов (В.И. Кулаков, И.В. Прошина,

1996; В.И. Линников и соавт., 1998). В литературе имеется достаточно большое число данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии фармакологических препаратов, в том числе и средств для наркоза, на показатели гемостаза (Г.П. Пилипенко, 1987). У родильниц, родоразрешенных с помощью кесарева сечения, имеются однонаправленные изменения системы гемостаза, при этом степень внутрисосудистого микросвертывания крови зависит от вида общей анестезии. Так, при кесаревом сечении, производимом под общей комбинированной анестезией оксидом азота (II) (закисью азота) с кислородом и после извлечения плода углубляемой НЛА, после извлечения плода содержание 4-го фактора тромбоцитов увеличивается в 2 раза, а продуктов деградации фибриногена – в 4,5 раза, что свидетельствует о значительной интенсификации внутрисосудистого свертывания крови. После окончания операции и экстубации трахеи вышеприведенные показатели возрастают соответственно в 4 и 7 раз. Параллельно отмечается снижение активаторов плазминогена в 3,2 раза и увеличение содержания ингибиторов фибринолиза в 2 раза (В.И. Хренов, 1986). Снижение активности системы гемостаза, по данным автора, отмечается только к 3 – 7-м суткам послеоперационного периода.

Е. Poikolainen et al. (1983) изучили скорость кровотока в бедренной вене во время операции и зависимость частоты развития ТГВНК от вида наркоза. Установлено, что в случае эпидуральной анестезии показатели кровотока в бедренной вене возрастают на 120% (максимальные – на 47%, минимальные – на 188%). Общее обезболивание, напротив, сопровождается значительным ухудшением венозной гемодинамики.

Изучая влияние общей и перидуральной анестезии на показатели свертывающей системы крови при производстве операции кесарева сечения, В.И. Линников и соавт. (1998) пришли к выводу о сравнительно благоприятном воздействии перидуральной анестезии на показатели гемостаза. Авторы выявили относительное повышение уровня АТ-III, снижение содержания продуктов деградации фибрина с 3-х суток.

Общее обезболивание при гинекологических операциях неблагоприятно сказывается на показателях гемостаза (сокращение времени фибринолиза и рекальцификации, тромбинового и протромбинового времени, положительные  $\beta$ -нафтоловый и этаноловый тесты), что свидетельствует о возникновении благоприятных условий для патологического тромбообразования (А.М. Громова, О.М. Сиса, 2002).

### **3.3. Факторы, приводящие к структурному или функциональному повреждению стенки сосудов**

**Травмы и хирургические вмешательства.** Все ткани человеческого организма обладают мощной, мгновенно действующей активностью тканевого тромбопластина, а также плазмингенирующей активностью (Г.Ф. Вдовина, 1979; В.П. Скипетров, 1978, 1987; В.Г. Назаров, 1988). В норме гемокоагулирующие соединения тканей участвуют в локальном гемостазе, а при попадании в общий кровоток влияют на состояние гемостаза всего организма. Во время гинекологических операций, патологических родов, кесарева сечения, при травматических методах исследования, инфекционных осложнениях отмечаются массивное повреждение мелких сосудов, травматизация тканей, нарушение микроциркуляции с обильным выбросом в кровоток тканевых факторов свертывания крови (тканевой тромбопластин). Внутрисосудистая активация свертывающей системы крови и образование протромбиназы по внешнему и внутреннему пути свертывания крови формируют состояние тромбофилии и вызывают образование фибрина. Гиперфибриногенемия вызывает метаболический, гормональный и гемодинамический ответы. Нельзя исключить также и влияние на свертывающий потенциал различных препаратов (глюкокортикоидов, антибактериальных средств). В до- и послеоперационном периодах наблюдается, с одной стороны, снижение фибринолитической активности, а с другой, – увеличение концентрации ингибиторов активаторов плазминогена и как результат – снижение уровня активаторов плазминогена.

Смертельные эмболии от ТЭЛА после нормальных родов составляют 0,03% случаев, после влагалищных операций – 0,18%, после кесарева сечения – 1,3 – 1,7% (В.П. Балуда и соавт., 1992). При оперативном родоразрешении и в раннем послеоперационном периоде частота ТЭО, по данным Г.М. Савельевой (1987), достигает 10 – 20%. По данным В.Я. Голоты, М.Ш. Гамисония (1999), из 57 женщин, умерших после кесарева сечения или повторных операций, у 75,4% диагностирована смертельная ТЭЛА, у 24,5% – тромбозы легочных, мезентериальных, церебральных, почечных и печеночных сосудов.

**Атеросклероз.** Пациентки, страдающие атеросклерозом сосудов, относятся к группе высокого риска по возникновению ТЭО. Атеросклероз сопровождается повышенным содержанием в крови холестерина. Увеличение концентрации холестерина следует рассматривать как фактор риска, поскольку он связан с липопротеинами низкой плотности (ЛНП) или липопротеинами высокой плотности (ЛВП). Последние являются транспортными липопротеинами – доставляют холестерин из периферических тканей в печень. Липопротеины защищают эндотелиальный покров сосудов от поражения. Холестерин, связанный с ЛНП, находится в положительной корреляции с ишемической болезнью сердца. Структурные повреждения стенки сосудов, в частности эндотелия сосудов, отмечаемые при атеросклерозе, значительно снижают антитромбогенную активность,

повышают тромбогенный потенциал крови. При атеросклерозе возрастает вероятность внутрисосудистой агрегации системы гемостаза, индукция процесса внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и свертывания крови, лежащих в основе тромбогенеза (Т.И. Иващенко, И.П. Голикова, 2002).

Раннее развитие атеросклероза характерно для такого врожденного заболевания, как семейная гиперхолестеринемия. При гиперлиппротеинемии II типа тромбоциты более чувствительны к действию агрегирующих факторов (адреналин, АДФ, коллаген) – их агрегация наступает при более низких концентрациях индукторов, чем у здоровых людей. При этом вероятность возникновения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и образования тромбоцитарных агрегатов на стенке сосудов возрастает, что может вести к тромбозу и более быстрому развитию атеросклероза.

При сосудистой патологии, например аневризме больших сосудов или гигантских гемангиомах (синдром Касабах – Мерритта), имеет место локальная активация гемостаза (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

**Сахарный диабет.** У больных сахарным диабетом риск поражения сосудов микроциркуляторного русла в 2 – 3 раза выше, чем у здоровых людей. При сахарном диабете тромбогенный потенциал крови высокий, а тромбогенная активность стенки сосудов снижена, отмечается угнетение суммарной фибринолитической активности крови (О.С. Хухліна та співавт., 2003). Эти изменения ведут к нарушению гемостатического гомеостаза, повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов на стенке сосудов, что может стать основой образования внутрисосудистого тромба и атероматозной бляшки (В.С. Вернигородський, 2002; Н.О. Сибірна та співавт., 2003а; Н.О. Сибірна та співавт., 2003б). У больных сахарным диабетом продолжительность жизни тромбоцитов, меченных радиоактивным изотопом, короче, чем у здоровых людей, что может свидетельствовать о повышенном их потреблении в сосудистом русле больных. Нарушения в системе гемостаза у больных с сахарным диабетом прогрессируют с возрастом, что соответственно увеличивает риск ТЭО у этой категории пациентов (Б.Х. Шагазатова, 2002).

## 4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ АНОМАЛИИ ГЕМОСТАЗА (ТРОМБОФИЛИИ)

### 4.1. Классификация тромбофилий и их место в акушерской и гинекологической патологии

За последнее десятилетие клиническая практика обогатилась возможностями выяснения причин ряда ранее неизвестных патогенетических форм тромбоза. Так, по данным исследований F. Demarmels, B. Lammler (1992), у 30% пациентов выявляются претромботические молекулярные дефекты, которые могут быть первичными и вторичными. Первичные (генетически обусловленные) и вторичные (приобретенные, симптоматические) тромбофилии имеют довольно сходную клиническую картину. В то же время их диагностика крайне необходима в связи с тем, что каждая требует совершенно разных подходов к профилактике и лечению. Нарушения гемостаза при этих состояниях принято называть тромбофилиями.

К тромбофилиям относят нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. Тромбофилия, как правило, имеет скрытое течение, без видимых клинических проявлений. При возникновении определенных ситуаций происходит индукция внутрисосудистой системы гемостаза, что клинически проявляется тромбозами, а лабораторно определяются нарушения различных звеньев системы гемостаза.

Тромбофилии занимают ведущее место в этиологии акушерской и гинекологической патологии. Они являются причиной невынашивания, гестозов, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития плода, HELLP-синдрома.

Тромбофилии являются причиной акушерских ТЭО. Риск ТЭО особенно высок при следующих наиболее распространенных формах наследственных и приобретенных аномалий свертывающей системы крови: генетическая вариабельность гена протромбина, недостаточность антитромбина III, аномалии протеина С и/или протеина S, мутация фактора V Leiden.

В 1996 г. З.С. Баркаганом была предложена классификация основных видов тромбофилий (табл.4.1). Дифференциация этих форм патологии принципиально важна, поскольку они требуют применения разных методов лечения и профилактики, несмотря на сходную клиническую картину. Термин "тромбофилия" нельзя заменять термином "гиперкоагуляционное состояние" или "гиперкоагуляционный синдром", так как многие виды тромбофилии характеризуются не повышением свёртываемости крови, а её снижением, либо нарушениями не в гемокоагуляции, а в других звеньях системы гемостаза (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001).



**Классификация основных видов тромбофилий и  
основы их диагностики**

(по З.С.Баркагану 1996, с дополнениями, 2001)

Основные варианты	Методы выявления
1	2
<b>1. Гемореологические формы</b>	
1.1. Полиглобулии, полицитемии, синдромы повышенной вязкости крови	Определение количества эритроцитов, тромбоцитов в крови и их спонтанной агрегации, гематокритного показателя (повышение), СОЭ (замедление)
1.2. Гемоглобинопатии, протекающие со снижением деформируемости эритроцитов	Определение формы, среднего объема, деформируемости эритроцитов, их гистограммы на счетчиках клеток крови, типа Hb, гемолиза
1.3. Формы, связанные с гипервискозностью плазмы (парапротеинемии, гиперфибриногемии)	Вискозиметрия плазмы и сыворотки, определение уровня фибриногена, парапротеинов, криоглобулинов, тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
<b>2. Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза</b>	
2.1. Тромбоцитемии и гипертромбоцитозы (первичные, симптоматические, в том числе неопластические)	Определение количества тромбоцитов в крови, их гистограммы и оценка агрегации
2.2. Формы с повышенной спонтанной агрегацией и адгезивностью тромбоцитов и/или с повышенной чувствительностью к агонистам агрегации (коллагену, АДФ, адреналину, арахидоновой кислоте), в том числе "синдром вязких тромбоцитов"	Определение стимулированной и спонтанной агрегации тромбоцитов
2.3. Формы, связанные с гиперпродукцией и повышенной мультимерностью фактора Виллебранда, а также со снижением антиагрегантного потенциала плазмы – тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц), микроангиопатическая гемолитическая анемия и др.	Определение ристомидин-агрегации, уровня фактора Виллебранда в плазме и связанного с ним антигена, мультимерности ФВ (см. также п. 2.2)
<b>3. Формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов</b>	
3.1. Антитромбина III (АТ-III)	Определение активности и антигена АТ-III, его сродства к гепарину; определение протеинов С и S (общего и свободного)
3.2. Протеина С (РС)	
3.3. Протеина S (PS)	
3.4. Тромбомодулина	Определение свободного тромбомодулина
3.5. Ингибитора внешнего пути активации свертывания крови (TFPI)	Определение TFPI
3.6. Избыток ингибитора протеина С	Определение ингибитора РС
3.7. Дефицит кофактора II гепарина	Определение кофактора II гепарина
3.8. Избыток богатого гистидином гликопротеина (БГГП) – ингибитора комплекса "плазменный антитромбин-гепарин"	Определение уровня БГГП в сыворотке

<b>4. Формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза</b>	
1	2
4.1. Аномалии фактора V (Лейден), резистентность к активированному PC (APC)	Тест резистентности к APC. Определение аномалии гена фактора V (Arg506Gln), форма Кембридж (Arg306Thr)
4.2. Аномалии фактора V (Лейден), резистентность к APC	Генетическое исследование мутации (про-тромбин 20210 G (A))
4.3. Тромбогенные дисфибриногемии	Тромбиновое и анцистроновое (рептилазное) время свертывания; уровень пептидов А и В; хроматография фибриногена; определение лизиса фибрина; определение скорости полимеризации фибрин-мономера
4.4. Дефицит и/или аномалии плазминогена	Ослабление всех видов фибринолиза, устранимое добавлением в плазму плазминогена
4.5. Дефицит и нарушение высвобождения тканевого активатора плазминогена (ТПА)	Ослабление активации зуглобулинового фибринолиза при проведении манжеточной пробы
4.6. Высокий уровень ингибиторов ТПА (PAI-1 и PAI-2)	Определение ТПА, PAI-1 и PAI-2, $\alpha$ 2-антиплазмина
4.7. Редкие формы (дефицит фактора XII, плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена)	Гипокоагуляция в АПТВ и депрессия XIIa – зависимого фибринолиза; снижение активности фактора XII + снижение активности и уровня антигенов соответствующих компонентов системы
<b>5. Формы, связанные с повышением уровня и недостаточной инактивацией факторов свертывания</b>	
5.1. Повышение уровня и активации комплекса "тканевой фактор + фактор VII + фактор Ха + Ca <sup>2+</sup> ", включая симптоматические формы при гестозах, гиперлипидемиях, атеросклерозе, висцеральных видах рака	Определение содержания и активной формы фактора VII в плазме
5.2. Повышение уровня фактора VIII	Определение активности фактора VIII в плазме (активность свыше 170%)
5.3. Гиперфибриногемия (см. п. 1.3)	Определение содержания фибриногена в плазме, вязкости плазмы, СОЭ
<b>6. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии</b>	
6.1. Антифосфолипидный синдром (АФС) 6.1.1. Первичный АФС 6.1.2. Вторичный АФС при системных иммунных заболеваниях и опухолях: - формы с антителами к $\beta_2$ ГП-1, аннексину V, протромбину и др. - формы с резистентностью к PC (см. п. 4.1)	Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) коагуляционными фосфолипидзависимыми методами и тестом с микрофилтратцией плазмы; антифосфолипидных антител к $\beta_2$ -ГП-1, аннексину V, фактору II и к мембранным гликопротеинам тромбоцитов  То же + определение резистентности к PC
6.2. При болезни и синдроме Бехчета	По критериям диагностики болезни Бехчета + развернутое исследование гемостаза (по разделам II – IV)
6.3. При иммунных тромбоваскулитах 6.3.1. Лекарственные формы, в том числе гепариновая тромботическая тромбоцитопения	Учет динамики количества тромбоцитов в крови на 6-й и 12-й дни после начала лечения гепарином или другими препаратами

1	2
<p>6.4. При инфекционно-иммунных заболеваниях</p> <p>6.4.1. Тромбогеморрагические лихорадки</p> <p>6.4.2. Гемолитикоуремический синдром</p> <p>6.4.3. При бактериальном эндокардите, сепсисе</p>	<p>Учет динамики количества тромбоцитов в крови на 6-й и 12-й дни после начала лечения гепарином или другими препаратами</p>
<b>7. Паранеопластические формы</b>	
Синдром Труссо и др.	Выявление основного заболевания
<b>8. Метаболические формы с комплексом нарушений в разных звеньях системы гемостаза</b>	
<p>8.1. Диабет, диабетическая ангиопатия (см. также п. 2.2; 5.1)</p> <p>8.2. Гиперлипидемии: врожденные, симптоматические (см. также п. 5.1)</p> <p>8.3. Гипергомоцистеинемия (гомоцистеинурия): генетически обусловленная (ранняя) и приобретенная симптоматическая (поздняя)</p> <p>8.4. Гиперурикемия (наследственная, вторичная)</p>	<p>Диагностика основных метаболических нарушений; развернутое исследование коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза</p> <p>Определение уровня гомоцистеина в плазме крови и в суточной моче. Определение мутации 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T, Arg→Val) (MTHFR) Проба с нагрузкой метионином. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови</p>
<b>9. Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы</b>	
<p>9.1. При катетеризации сосудов, стентировании и шунтировании сосудов, протезировании клапанов сердца, имплантации кавальных фильтров, тромбэктомии</p> <p>9.2. Медикаментозные формы</p> <p>9.2.1. При приеме эстрогенных контрацептивов</p> <p>9.2.2. Формы, обусловленные гемостатической терапией – концентратами факторов протромбинового комплекса, десмопрессина и др.</p> <p>9.2.3. Формы, вызванные приемом антикоагулянтов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гепарин-индуцированная тромбоцитическая тромбоцитопения (ГИТ)</li> <li>• кумариновые тромбоцитические некрозы кожи</li> </ul> <p>9.2.4. Тромбозы при лечении ингибиторами фибринолиза</p> <p>9.3. При трансплантации костного мозга (печеночная веноокклюзионная болезнь)</p> <p>9.4. Тромбозы при гемотерапии онкологических заболеваний</p> <p>10. Тромбозы смешанного генеза*</p>	<p>Учет тромбогенных воздействий; развернутое исследование коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза</p> <p>Развитие тромбоцитопении на 6 – 14-й день лечения, а затем – тромбозов.</p> <p>Наличие причинного фактора + дефицит протеина С или резистентность фактора Va к APC</p>

\* Установлено, что при комбинации в разных сочетаниях тромбогенных факторов, перечисленных в пунктах 1 – 9, частота тромбозов значительно превышает показатели, которые обнаруживаются при каждом из видов этой патологии в отдельности.

### **Акушерские и гинекологические проблемы тромбофилии**

**Тромбофилии занимают ведущее место в этиологии акушерской и гинекологической патологии.** Согласно данным исследований В.К.Чайки и соавт. (2001), О.Н.Аржановой и соавт. (2002), В.М.Сидельниковой, В.В.Сосниной (2002), наиболее частой причиной невынашивания являются те или иные дефекты гемостаза приобретенного либо генетического характера (антифосфолипидный синдром (АФС), генетически обусловленные тромбофилии, геморрагические дефекты). При привычном невынашивании примерно в 6% случаев причина остается невыясненной, около 7% имеют генетические причины, 10% – анатомические, 15% – гормональные и около 55 – 62% случаев обусловлены дефектами коагуляционных протеинов или тромбоцитов (А.Д.Макацария и соавт., 2002). Вероятность такой связи вполне возможна, особенно во втором триместре беременности, когда основными причинами прерывания беременности являются тромботические факторы в плаценте.

В то же время получено большое количество противоречивых данных относительно роли врожденной тромбофилии в генезе самопроизвольного прерывания беременности (R.S. Rai et al., 1996; F.E. Preston et al., 1996; B. Brenner et al., 1997; E. Grandone et al., 1997; J. Belasch et al., 1997; D.S. Dizon-Townson et al., 1997). Поэтому считаем целесообразным дальнейшее проведение научных исследований и клинических наблюдений в этом направлении. Исследования беременных женщин должны носить длительный проспективный характер.

**С тромбофилиями связывают также большое количество осложнений, возникающих во второй половине беременности,** – гестозы, плацентарную недостаточность, ПОНРП, ЗВУР плода, HELLP-синдром. По данным G.A. Dekker et al. (1996), у 15% женщин с преэклампсией обнаружена резистентность к APC, у 25% – недостаточность PS, у 30% были найдены антикардиолипиновые антитела, а у 18% были позитивные результаты теста с метионином, что свидетельствовало в пользу возможной гипергомоцистеинемии (G.A. Dekker et al., 1996). У женщин с ПОНРП, внутриутробной гибелью или гипотрофией плода в 26% случаев выявлена недостаточность PS, в 24% – гипергомоцистеинемия, в 6% – недостаточность PC (J.I.P. De Vries et al., 1997). Среди женщин с преэклампсией гетерозиготность к мутации фактора V наблюдается у 8,9 – 10,5%, а в контрольной группе – в 2,3 – 4,2% случаев (D.S. Dizon-Townson et al., 1996; E. Grandone et al., 1997). Гомозиготность к термолabileльному варианту метилентетрагидрофолатредуктаз выявлена у 29,8% женщин с преэклампсией и у 18,6% женщин контрольной группы (E. Grandone et al., 1997), то есть гипергомоцистеинемия в результате токсического действия на эндотелий сосудов может рассматриваться как фактор риска преэклампсии.

### **Акушерские тромбозмболические осложнения (ТЭО) и тромбофилии**

Научными исследованиями, которые интенсивно проводились во всем мире с середины 80-х годов, доказано, что тромбоз глубоких вен у беременных связан с выявлением у них генетической вариабельности гена протромбина (S.R.Poort, 1996; M.D.McColl, 1998). Установлено, что частота

ТЭО среди женщин с недостаточностью АТ-III при условии отсутствия фармакологической профилактики составляет 32 – 44% (J.Conard et al. 1990; I.Pabinger, 1996). Риск тромбоза глубоких вен у беременных с аномалиями PC и/или PS составляет соответственно 3 – 10% и 0 – 6% и значительно возрастает после родов – до 7 – 19% при недостаточности PC и 7 – 22% при дефиците PS (J.Conard et al., 1990; I.Pabinger, 1996; V.de Stefano et al., 1994; R.E.Hough et al., 1996).

Резистентность к активированному PC выявлена у 78% пациенток с ТЭО во время беременности (M. Hallak et al., 1997), мутация фактора V Leiden подтверждается у 46% таких пациенток (M.I. Vokarewa, 1996). Частота врожденной тромбофилии у больных с ТЭО, обусловленными дефицитом АТ-III, PC и/или PS, составляет 53,2% случаев (H.W. Liu et al., 1994).

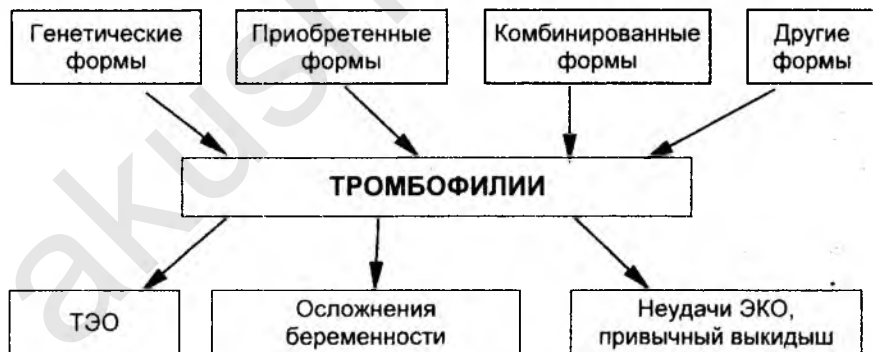
Ретроспективными исследованиями течения около 72 тысяч беременностей M. McColl et al. (1997) установлено, что риск ТЭО на протяжении беременности и родов составляет 1:437 для фактора V Leiden, 1:113 для недостаточности PC, 1:2,8 – для недостаточности АТ-III (тип I – количественный), 1:42 – для недостаточности АТ-III (тип II – качественный).

В клинической практике возможны сочетания различных форм тромбофилий, при этом последствия зависят от синергизма эффектов их воздействия на систему гемостаза.

Формы и клинические последствия тромбофилий представлены на схеме 4.1.

Схема 4.1

#### Формы и клинические последствия тромбофилий



Самыми опасными клиническими последствиями тромбофилий являются ТЭО, причина которых заключается в тромбофилических состояниях, развивающихся при:

- тромбозе поверхностных вен нижних конечностей;
- тромбозе глубоких вен нижних конечностей;
- тромбозе вен таза;
- ТЭЛА

Выявление лиц с наследственными дефектами гемостаза – невероятно сложная задача. Понятно, что тромбоз может быть индуцирован даже незначительными по силе воздействия факторами, активизирующими систему гемостаза. Беременность, роды, оперативное вмешательство могут провоцировать манифестацию наследственных дефектов гемостаза, predisposing к тромбозу.

Во время беременности у 35 – 38% беременных к моменту родов происходит компенсация наследственного или врожденного дефекта в системе гемостаза (С.Г. Брагинская, 1990). Однако у большинства беременных с наследственными или врожденными дефектами в системе гемостаза адекватной перестройки этой системы не происходит.

#### **4.2. Генетически обусловленные дефекты гемостаза**

Несомненным успехом теоретической медицины явилось изучение генетически обусловленных дефектов гемостаза как причины рецидивирующих тромбозов и тромбоземболий. К ним относят наследственный дефицит АТ-III, РС и PS, гипергомоцистеинемию, синдром липких тромбоцитов (SPS), дефицит гепарин-кофактора II, дефицит фактора XII (Хагемана), дис- и гипоплазминогемии, дисфибриногемии, дефицит тканевого активатора плазминогена, а также так называемую лейденовскую мутацию фактора V.

Из форм тромбофилий, связанных с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов, наиболее распространены являются дефицит АТ-III, РС и/или PS.

##### **Дефицит и/или врожденная патология антитромбина III**

*Антитромбин-III (АТ-III)* является гликопротеином и синтезируется в печени. Биологическая роль АТ-III заключается в том, что он является главным физиологическим антикоагулянтом (70 – 75% антитромбинового действия плазмы). Инактивация осуществляется путем образования комплекса “тромбин – антитромбин” и протекает медленно, что позволяет свободному тромбину вначале выполнить свою биологическую роль – образовать фибрин, а затем ингибироваться. Гепарин увеличивает скорость инактивации в 1000 – 5000 раз. АТ-III принимает также участие в нейтрализации факторов IX, X, XI, XII.

*Причинами дефицита АТ-III* могут быть отсутствие синтеза или поступления антикоагулянта в кровь, а также извращенный синтез или образование аномальных (не функционирующих или аномально функционирующих) форм данного белка. Частота наследственного дефицита АТ-III в популяции составляет 1 на 2000 – 5000, однако в действительности может встречаться значительно чаще (J. Vonnag, 1999). Известно около 45 мутантных аллелей, главной из которых является точечная мутация его гена с заменой глутамина аргинином. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Подавляющее большинство пациенток с дефицитом АТ-III являются гетерозиготами. При гомозиготном типе наследования дефицита уровень АТ-III составляет 2 – 3% от нормы, что сопровождается тяжелой тромбофилией и гибелью носителей еще в период новорожденности или в

раннем детском возрасте. Дефицит АТ-III ниже 40% проявляется рецидивирующими венозными тромбозами в возрасте 20 – 30 лет. У пациентов с ТЭО дефицит АТ-III выявляется в 3 – 8% случаев. В целом риск развития тромбофилии у этих лиц составляет приблизительно 50%, что значительно выше, чем при дефиците протеинов С и S.

В литературе описаны **случаи ТЭО** при дефиците и/или врожденной патологии АТ-III (А.Д. Макацария, 1990; V.R. Peddi, K.S. Kant, 1995; D.J. Perry et al., 1995; К. Окајіма et al., 1995). З.С. Баркаган выделяет следующие формы дефицита АТ-III:

- крайне тяжелую – уровень АТ-III ниже 5%;
- тяжелую с уровнем АТ-III менее 40%;
- пограничную форму – с содержанием в плазме АТ-III в пределах 41 – 65%;
- потенциальную форму – с уровнем АТ-III в пределах 66 – 80%.

В акушерстве чаще всего приходится сталкиваться с пограничной и потенциальной формами дефицита АТ-III, при которых спонтанные тромбозы редки. В норме во время беременности происходит физиологическое снижение уровня АТ-III до 70 – 80%. Оно направлено на усиление коагуляционного потенциала крови перед родами. Однако осложнения беременности (тяжелый гестоз), экстрагенитальная патология, ПОНРП, эмболия околоплодными водами, мертвый плод, патологические роды, акушерский травматизм, операции, внутривенные манипуляции, септический шок, гипокинезия приводят к снижению уровня АТ-III еще на 10 – 20 и более процентов, что и провоцирует ТЭО. Следует также отметить, что у пациенток с наследственным дефицитом АТ-III даже физиологическая беременность и неосложненные роды могут осложниться ТЭО. Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофеморальных венах с последующим развитием ТЭЛА.

Наследственный дефицит АТ-III имеет характерные клинические и лабораторные признаки.

**Клиническими признаками** наследственного дефицита АТ-III являются:

- проявление заболевания в двух формах – истинно дефицитной и дисфункциональной;
- аутосомно-доминантное наследование;
- возникновение тромбов у гетерозигот;
- развитие ТЭО при уровне АТ-III ниже 75%;
- манифестация венозных тромбозов чаще в возрасте 13 – 30 лет;
- чаще тромбоз глубоких вен нижних конечностей и реже – тромбоз мезентериальных сосудов;
- характерна легочная эмболия.

**Лабораторные признаки** наследственного дефицита АТ-III:

- низкий уровень биологической активности АТ-III;
- низкий уровень показателей иммунитета при истинном дефиците АТ-III;
- нормальные показатели иммунитета при дисфункциональной форме дефицита АТ-III;
- основные тесты коагуляции не изменены;

- нормальные тесты на фибринолиз;
- нормальное время кровотечения;
- агрегация тромбоцитов в норме;
- отсутствие адекватного удлинения АЧТВ при гепаринотерапии.

Согласно рекомендациям З.С. Баркаган, А.П. Момот (2001), лабораторно аномалия протромбина документируется лишь молекулярным тестированием с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Возможны также случаи генетически обусловленных вариантов сочетания дефектов АТ-III с нарушением его взаимодействия с гепарином, факторами Ха и IIa либо как с гепарином, так и с активированными факторами. Важным для клиницистов является то, что при одних формах этой патологии активность АТ-III в процессе лечения антикоагулянтами непрямого действия возрастает, а при других формах – напротив, остается стабильно сниженной (З.С. Баркаган, 1991; З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001).

Большим с наследственной тромбофилией противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (эпсилон-аминокапроновая кислота, гордокс, контрикал, трасилол, викасол, дицинон, хлорид кальция), а также препаратов, повышающих свертываемость крови, – оральных контрацептивов и других эстроген-гестагенных препаратов.

Достаточно распространенными в настоящее время являются **приобретенные формы недостаточности АТ-III**. Причинами их развития являются:

- нарушение синтеза белка при тяжелом поражении печени;
- длительный прием эстроген-гестагенных препаратов;
- гиперпотребление факторов свертывания при синдроме ДВС, операционной травме, гемодиализе;
- нефротический синдром (протеинурия и потеря АТ-III);
- сепсис, вызванный грамположительными микроорганизмами (разрушение лейкоцитов сопровождается высвобождением большого количества эластазы, препятствующей образованию комплекса тромбин – антитромбин);
- шок различной этиологии (периферический стаз, гипоксия, ацидоз, повреждение эндотелия кровеносных сосудов и активация свертывания крови);
- гипергепаринизация (значительное усиление утилизации антитромбина).

**Лечение.** Заместительная терапия основана на введении препаратов антитромбина III, полученных из донорской крови, рекомбинантных препаратов и свежезамороженной плазмы.

### Дефицит протеина С

**Протеин С (РС)** является гликопротеином с физиологическими антикоагулянтными свойствами. Синтез его происходит в печени и зависит от наличия витамина К. Его концентрации практически не изменяются на протяжении всей беременности. РС считается одним из главных проферментов противосвертывающей системы, активность которого проявляется преимущественно в микроциркуляторном русле. Активация РС происходит на поверхности эндотелиальных клеток комплексом тромбин – тромбомодулин. После активации обретает способность расщеплять и инактивиро-



вать находящиеся на мембране факторы Va и VIIa, а также ингибировать активатор плазминогена. Свои функции PC способен осуществлять только после взаимодействия с PS.

В европейских странах частота резистентности к активированному PC составляет в популяции 3 – 5%, а среди особой репродуктивного возраста с рецидивирующими тромбозами – 15 – 60% (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998). Врожденный дефицит PC наследуется аутосомно-доминантно, а по некоторым данным – аутосомно-рецессивно и его клинические проявления во многом схожи с клиникой дефицита AT-III. В то же время отмечено, что наследственный дефицит PC чаще является причиной тромбозов (10%) и тромбоземболий, чем дефицит AT-III (3 – 8%).

В настоящее время идентифицировано 160 различных мутаций PC, однако в основном выделяют **2 типа дефицита PC** (А.Д. Макацария, 2002):

**I тип** встречается наиболее часто, характеризуется снижением антигенного уровня и функциональной активности PC. Этот тип является результатом дефицита или замены участка гена PC, а также точечной мутации.

**II тип** встречается гораздо реже и характеризуется нормальным антигенным уровнем PC, однако со сниженной его функциональной активностью. Подобно дефициту AT-III тромбозы, особенно в легких, возникают у гетерозиготных пациентов.

В литературе описано большое количество случаев дефицита PC или случаев с нормальной концентрацией PC у пациентов, но с врожденной или приобретенной резистентностью к активированному PC, которые явились причиной ТЭО (S.Z. Fan et al., 1995; M. Samaha et al., 1995; C.J. Formstone et al., 1996; R. Rai et al., 1996). Эпидемиологическими исследованиями установлено, что дефицит PC крайне редко встречается у жителей Юго-Восточной Азии, а в России эта патология регистрируется у 20% больных с венозными тромбозами (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

**Клиническими проявления врожденного дефицита PC** являются:

- молниеносная злокачественная пурпура новорожденных (purpura fulminans);
- рецидивирующие венозные тромбозы и тромбоземболии;
- трофические язвы голеней;
- тромбозы мелких сосудов кожи с некрозом ее отдельных участков.

Возможно развитие приобретенных форм дефицита PC. Причинами, которые могут вызывать **приобретенный дефицит PC**, являются:

- тромбоз глубоких вен;
- легочная эмболия;
- применение непрямых антикоагулянтов (ранним проявлением лекарственной тромбофилии являются некрозы кожи вследствие тромбирования микроциркуляторного русла);
- заболевания печени;
- синдром ДВС;
- послеоперационный период;
- инфекции во время беременности и в послеродовом периоде;
- злокачественные новообразования, острая лейкемия;
- острый респираторный дистресс-синдром;

- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- L-аспарагиназа;
- АФС.

Беременность является фактором риска возникновения ТЭО у пациенток с дефицитом РС. И это несмотря на то, что во время беременности отмечается физиологическое увеличение уровня РС. Тромботические осложнения могут возникать у пациенток с дефицитом РС без тромботического анамнеза, а также у пациенток с эпизодами ТЭО в анамнезе (у 36% беременных). У пациенток с дефицитом РС в 2,5 раза увеличивается риск мертворождений (А.Д. Макацария, 2002).

У больных с диагностированной резистентностью к активированному РС ТЭО чаще возникают во время беременности и родов и реже – после оперативных вмешательств (M.I. Vokarewa et al., 1995, З.С. Баркаган и соавт., 1997). Среди беременных с ТЭО резистентность к активированному РС имели приблизительно 60% пациенток, а среди здоровых женщин – только 10% (M. Heligren et al., 1995).

**Лечение.** Свежезамороженная плазма, препараты концентрированного или рекомбинантного РС.

### **Дефицит протеина S**

В литературе имеется большое количество публикаций о роли PS в возникновении ТЭО (З.С. Баркаган и соавт., 1993; M. Samama, 1995; S.Z. Fan et al., 1995; C.J. Formstone et al., 1996). PS является гликопротеином, неэнзиматическим кофактором APC в активации факторов Va и VIIIa, а также обладает APC-независимой антикоагулянтной активностью. Кроме того, PS функционирует как ростовой фактор.

В норме на протяжении беременности концентрации PS изменяются – его уровни снижаются во второй половине беременности и снова повышаются только после родов. Этот факт необходимо учитывать при обследовании пациенток с подозрениями на тромбофилию, так как не исключена возможность получения ложно-положительных результатов (W. Faught et al., 1995; J. Lefkowitz et al., 1996). Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, при этом гетерозиготы являются группой риска по возникновению ТЭО. В популяции дефицит PS встречается с частотой 1:20 000, а среди лиц, страдающих тромбофилией, – в 2 – 5% случаев. Описаны 32 мутации генов, приводящие к недостаточности PS. Около 40% семей с тромбофилией, вызванной дефицитом PS, имеют также мутацию Leiden. Описаны случаи сочетания дефицита PS с недостаточностью AT-III, гепаринового кофактора II и РС. Почти у 50% пациентов с дефицитом PS тромбозы возникают в возрасте около 25 лет, при этом только у 44% из них имеются предрасполагающие к тромбозам факторы.

#### **В крови PS циркулирует в двух формах:**

- свободный PS – активен как кофактор APC и составляет 30 – 40% общего количества PS;
- комплекс PS с C<sub>4</sub>-связывающим протеином – не имеет кофакторной активности к APC и составляет 60 – 70% общего количества PS.

Выделяют **2 типа наследственного дефицита PS:**

- **тип I (качественная форма)** – снижен уровень свободного PS;
- **тип II (количественная форма)** – снижен уровень свободного PS и комплекса PS с C<sub>4</sub>-связывающим протеином.

В семейных исследованиях гетерозиготы – носители дефектного PS-гена имели 6 – 10-кратное повышение частоты ТЭО, однако данные об истинной распространенности этой патологии и ее роли в развитии ТЭО в акушерстве требуют дальнейших исследований.

Физиологическая беременность сопровождается снижением концентрации PS до 50% от исходной, однако опасность ТЭО при этом окончательно не определена. В то же время при дефиците PS в 26% случаев наблюдается тяжелая акушерская и перинатальная патология:

- тяжелые гестозы;
- ПОНРП;
- замершая беременность;
- внутриутробная гибель плода.

Причинами **приобретенных форм дефицита PS** могут быть:

- тяжелые заболевания или повреждения печени;
- прием антагонистов витамина K;
- инфекционные заболевания.

#### Генная мутация плазменного фактора V (мутация Leiden)

*Фактор V (лабильный фактор)* – это гликопротеин плазмы крови. Он ускоряет превращение протромбина в тромбин под действием протеазы фактора Ха при наличии фосфолипидов и Ca<sup>2+</sup>. Синтезируется в печени, содержится также в α-гранулах тромбоцитов.

Дефект гена, кодирующего фактор V, впервые был открыт в 1993 г. B.Dahlback в г. Лейден и получил название "Лейденской мутации фактора V", или резистентности к активированному PC. Наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Дефект заключается в точечной мутации в гене коагуляционного фактора V – вместо аминокислоты аргинина в 506-м положении встраивается глутамин. Не так давно были обнаружены новые формы мутации гена, кодирующего фактор V: замена аргинина треонином в положении 306 (форма Кембридж) или аргинина глицином в позиции 306 (форма Hong-Kong). В случае мутации фактора V активированный PC не способен инактивировать факторы V и VIII, что приводит к повышению уровня тромбина и тромбофилическому состоянию.

Частота генной мутации плазменного фактора V (мутация Leiden) в популяции колеблется от 1 до 14% в разных регионах мира. Среди жителей Европы она встречается у 3 – 12% населения (P.M.Ridker et al.,1997). Очень часто встречается у женщин кавказской расы, но не отмечена у населения Японии, Китая, афро-американского населения США, а также у африканских негров и индусов.

Носители фактора V (Лейден) составляют около 30 – 40% среди пациентов с первичными эпизодами глубоких венозных тромбозов, 50% – среди больных, страдающих семейной тромбофилией. Генная мутация плаз-

менного фактора V (мутация Leiden) в настоящее время является наиболее частым премоорбидным фоном, на котором возникают рецидивирующие тромбозы (60 – 70% случаев рецидивирующих тромбозов возникает на фоне лейденовской мутации). В возрасте до 50 лет 40% лиц, страдающих данной мутацией гена, пережили эпизоды тромбозов. ТЭО, связанные с лейденовской мутацией, встречаются в 4 – 6 раз чаще других генетических дефектов, однако они имеют более благоприятное течение (И.Ф. Фаткуллин, Д.М. Зубаиров, 2002).

Резистентность фактора Va к активированному РС имеет по меньшей мере два объяснения (А.Д. Макацария, 2002):

- нарушение деградации фактора Va под действием активированного РС, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего фактора Va сохраняется;
- нарушение в процессе деградации фактора VIIIa, поскольку нормальный кливаж фактора V в области Arg506 необходим для осуществления синергичной активированному РС-кофакторной активности фактора V наряду с PS в деградации фактора VIIIa.

Лейденовская мутация оказывает воздействие и на систему фибринолиза. В настоящее время известны профибринолитические свойства активированного РС. Для укорочения времени лизиса сгустка, содержащего фактор V Leiden, от 140 мин до 50 мин требуется в 10 раз больше активированного РС, чем для лизиса сгустка, содержащего нормальный фактор V. Тем не менее, в отсутствие тромбин-активируемого ингибитора фибринолизина (TAFI) активированный РС не влияет ни на лизис сгустка, содержащего нормальный фактор V Leiden, ни на лизис сгустка, содержащего нормальный фактор V. Таким образом, нарушение профибринолитического ответа на активированный РС у пациенток с генной мутацией плазменного фактора V (мутация Leiden) является TAFI-зависимым.

Как причина ТЭО генная мутация плазменного фактора V (мутация Leiden) описана в акушерстве в 1996 г. (M.I. Vokarewa et al.), а у женщин, принимавших гормональные контрацептивы, – в 1995 г. (K.W. Bloemenkamp et al.). По данным шведских авторов, частота выявляемости этого дефекта гемостаза среди беременных с тромбозами составила от 46 до 60%, в то время как в Англии – 14%, а в Шотландии – только 8% (J. Vonpaq et al., 1999). Генная мутация плазменного фактора V (мутация Leiden) обуславливает пожизненный риск тромбозов, для реализации которых необходимо наличие провоцирующих факторов: беременность, роды, гормональная контрацепция, операция, иммобилизация и др. В связи с этим необходимы диагностики этого вида тромбозов и дифференцированный подход к профилактике ТЭО в различных клинических ситуациях (А.Д. Макацария, 2002).

Резистентность фактора Va к активированному РС может быть определена коагуляционными методами (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001). В то же время некоторые исследователи утверждают, что для установления диагноза необходимо подтверждение исследованием ДНК для фактора V Leiden (M.C. Walker et al., 1997).

Возможен вариант развития приобретенной резистентности фактора V к активированному РС при приеме оральных контрацептивов, содержащих прогестагены III поколения (дезогестрел, гестоден). Вместе с тем, прием прогестинов II поколения (левоноргестрел) не увеличивает риск возникновения тромбофилии.

Сочетание нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбофилии, или одновременное наличие АФС, инфекции, СКВ, экстрагенитальной патологии многократно увеличивают риск ТЭО.

Е. Grandone (2002) сообщила об успешном исходе 28 из 31 беременностей у женщин, страдающих генетической формой мутации фактора V Лейден и мутации фактора протромбина G20210A. Автор использовала для терапии тромбофилических состояний во время беременности малые дозы аспирина, гепарин или НМГ.

### **Мутация протромбина G20210A**

*Мутация протромбина G20210A* впервые обнаружена в 1996 г. путем ПЦР-диагностики у 18% больных с венозными тромбозами в семейном анамнезе. Суть мутации заключается в изменении гена протромбина G20210A в 3'-нетранслируемом участке. Риск развития тромбозов при этой патологии возрастает в 3 раза. Наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Частота мутации в Южной и Северной Европе различна и составляет соответственно 3 и 1,7%. Частота патологии у представителей кавказской национальности достигает 2% (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Функциональное исследование системы гемостаза у 87% больных с рассматриваемой патологией дает возможность выявить повышенные (>115%) или нормальный уровень протромбина.

Мутация протромбина G20210A может быть причиной тромбоза глубоких вен нижних конечностей и цереброваскулярных тромбо-окклюзионных заболеваний. Прием оральных контрацептивов, беременность и другие факторы, провоцирующие возникновение тромбофилий, на фоне наличия у женщины мутации протромбина G20210A в десятки и сотни раз повышает риск ТЭО. Поэтому этот дефект следует исключать у женщин с наличием в анамнезе необъяснимых венозных и артериальных тромбозов.

### **Гипергомоцистеинемия**

*Гомоцистеин* – аминокислота, образующаяся из метионина. Метаболизм гомоцистеина включает реметилирование в метионин и транссульфатирование в цистеин. В реметилировании участвуют 3 фермента: метионинсинтетаза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза и бетаин-метионинметилтрансфераза. При транссульфировании гомоцистеин трансформируется в цистатионин посредством цистатионинсинтетазы. В плазме гомоцистеин находится как в свободной форме, так и в связанном с белком виде. Нормальная концентрация гомоцистеина в плазме крови составляет 5,7 – 14 мкмоль/л (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001).

**Гипергомоцистеинемия (наследственные формы)** относится к наиболее часто встречающимся метаболическим формам с комплексом нарушений в разных звеньях системы гемостаза. Это аутосомно-рецессивная

патология, проявляющаяся дефектом энзима метилентетрагидрофолатредуктазы. При этой патологии повышенное содержание в плазме гомоцистеина становится причиной поражения сосудистой стенки (артериальной и венозной), в том числе магистральных вен, и как следствие этого – развития тромботических инсультов, инфаркта миокарда, облитерации периферических сосудов. Частота гипергомоцистеинемии составляет 1 на 200 000 населения, однако при этом варьирует от 1 на 1 000 000 в Японии до 1 на 40 000 в Новом Южном Уэльсе. По данным A.M. Molloy et al. (1997), гипергомоцистеинемия выявлена у 11% популяции европейцев. При этой патологии отмечаются потери беременности в I триместре (W.Nelen et al., 1997).

**Приобретенные формы** болезни связаны с нарушением синтеза витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, снижением активности ряда ферментов, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы. Повышение уровня гомоцистеина отмечается в крови курильщиков, при заболеваниях почек (70% гомоцистеина метаболизируется почками) и печени, а также при системных заболеваниях – гипотиреозе, сахарном диабете, энтероколитах, злокачественных новообразованиях молочной железы, яичников и поджелудочной железы.

Диагностика гипергомоцистеинемии основывается на учете данных различных методов исследования: аминокислотный анализ, газовая и ионообменная хроматография, радиоиммунный анализ и газовая масс-спектрометрия, жидкостная хроматография с флуоресцентной детекцией. Кроме того, эти исследования проводятся при пищевой нагрузке метионином – 0,1 г/кг массы тела (или 3,8 г на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела). При наличии гипергомоцистеинемии такая нагрузка дает более значительное и длительное повышение уровня гомоцистеина в крови (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001).

Во время беременности уровень гомоцистеина снижается примерно в два раза, что не связывают с дефицитом фолиевой кислоты. Значительное снижение гомоцистеина отмечается между первым и вторым триместрами беременности. К норме показатели гомоцистеина возвращаются на 4 – 5-е сутки послеродового периода. Снижение концентрации гомоцистеина считают адаптационным механизмом, способствующим улучшению маточно-плацентарного кровотока (А.Д. Макацария, 2002).

Гипергомоцистеинемией считаются уровни гомоцистеина выше нормальных показателей. В зависимости от его концентраций различают следующие **степени тяжести заболевания**:

- **легкая** – уровень гомоцистеина 15 – 30 мкмоль/л;
- **средняя** – уровень гомоцистеина 31 – 100 мкмоль/л;
- **тяжелая (выраженная)** – уровень гомоцистеина более 100 мкмоль/л.

Гипергомоцистеинемия чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин, и концентрация этой аминокислоты увеличивается с возрастом, что, по-видимому, связано с инволютивными изменениями гемостаза. Вероятность возникновения тромбоза глубоких вен у людей с этой патологией в 2 – 3 раза превосходит таковую у лиц, не страдающих этой болезнью. Об-

следуя пациентов с ТЭО, M. den-Heijer et al. (1996) выявили гипергомоцистеинемию в 10% случаев.

В настоящее время гипергомоцистеинемию рассматривают и как фактор риска возникновения акушерской патологии: невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, а также ТЭО. Риск ТЭО увеличивается при наличии других факторов риска, таких как наследственные и приобретенные тромбофилии. Так, увеличение концентрации гомоцистеина в крови у пациентов с ТЭО отмечается также в 6,6% при дефиците РС и/или PS, в 11,2% случаев – при резистентности к активированному РС и в 0,9% случаев – при дефиците плазминогена (I. Ferro et al., 1995).

**Принципы ведения** пациенток с гипергомоцистеинемией.

- диета – введение в рацион продуктов, содержащих фолаты, пиридоксин, витамин B<sub>12</sub>;
- витаминотерапия – поливитамины, содержащие кобаламин, пиридоксин, – 10 – 25 мг/сут (высокие дозы при гетерозиготной форме заболевания). Витамин B<sub>12</sub> – 400 мкг/сут per os или 1000 мкг IM ежемесячно больным с дефицитом факторов внутреннего пути свертывания крови или ахлоргидрией.

При резистентных формах гипергомоцистеинемии назначается витамин – 6 г/сут и холин.

### **Синдром липких тромбоцитов**

**Синдром липких тромбоцитов (SPS)** – это дисфункция тромбоцитов, сопровождающаяся артериальными и венозными тромбозами и наследуемая аутосомно-доминантным путем. Открыт в 1982 г. E.F. Mammen и впервые описан в 1985 г. Синдром SPS занимает третье место среди причин тромбозов. Этиология SPS-синдрома до конца не изучена. Предполагается, что ведущая роль в патологическом процессе принадлежит дефекту поверхностных тромбоцитарных рецепторов. Нормальный уровень тромбоцитарного фактора 4- и b-тромбоглобулина свидетельствует, что в активированном состоянии тромбоциты находятся не постоянно. Они активируются под действием АДФ или при высвобождении адреналина (часто тромбозы возникают после стрессовых ситуаций). Синдром сопровождается исключительно высоким риском развития инфаркта миокарда и цереброваскулярных тромбозов.

**Выделяют 3 типа SPS:**

- тип I** – повышение агрегации под действием АДФ и адреналина;
- тип II** – повышение агрегации только под действием адреналина;
- тип III** – повышение агрегации только под действием АДФ.

**Клинические проявления SPS:**

- приступы стенокардии;
- острый инфаркт миокарда;
- транзиторные церебральные ишемические атаки;
- инсульты;
- тромбозы сетчатки;
- периферические артериальные и венозные тромбозы.

Описаны случаи комбинации SPS с другими генетическими тромбофилиями (А.Д. Макацария, 2002).

Нормализации агрегации тромбоцитов достигают назначением малых доз аспирина (80 – 100 мг).

### **Наследственный дефицит гепарин-кофактора II**

*Гепарин-кофактор II (HC-II)* – это тромбин-ингибирующий гликопротеин. HC-II ингибирует амидолитическую и протеолитическую активность тромбина путем формирования ковалентного (1:1) молярного комплекса с тромбином. Ингибиторная активность HC-II может усиливаться гепарином, включая гепарин с низкой AT-III активностью (НМГ). HC-II незначительно ингибирует факторы Ха, XIa, IXa или плазмин и ингибирует химотрипсин. Кроме того, HC-II ингибирует тромбин-индуцированную реакцию тромбоцитов в реакциях освобождения тромбоцитов (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Дефицит HC-II наследуется по аутосомно-доминантному типу, впервые был описан в 1985 г. Тромбофилия развивается при уровне HC-II менее 60%. Как причина необъяснимых тромбозов дефицит HC-II является достаточно редкой патологией.

Приобретенная форма дефицита HC-II развивается при синдроме ДВС, однако, в отличие от AT-III, уровень HC-II при остром тромбозе или при нефротическом синдроме не снижается (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

**Новые наследственные дефекты тромбоцитов, предрасполагающие к тромбозу**, описаны в последние годы. К ним относятся Weinsing-дефект, описанный впервые в 1991 г. и характеризующийся дефицитом липоксигеназного метаболического пути и компенсаторным увеличением TxA<sub>2</sub>, простагландины (ПГ) E<sub>2</sub> и D<sub>2</sub>. Синдром сопровождается исключительно высоким риском развития инфаркта миокарда и цереброваскулярных тромбозов.

### **4.3. Приобретенные тромбофилии. Состояния, обуславливающие возникновение приобретенных тромбофилий**

Организм человека обладает уникальной системой гемостаза, в которой концентрация факторов, обеспечивающих нормальный гемостаз, во много раз выше необходимого. Это дает возможность организму адаптировать реакции систем гемостаза в ответ на воздействие внутренних и внешних неблагоприятных факторов. К большому сожалению, адаптационные возможности системы гемостаза безграничны и при воздействии одного или при сочетании нескольких повреждающих факторов наступает срыв системы адаптации с последующим развитием приобретенных тромбофилий.

К развитию приобретенной тромбофилии могут привести состояния, с которыми акушеры-гинекологи регулярно сталкиваются в своей повседневной амбулаторной и клинической практике. Анализ специальной литературы (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001; А.Д. Макацария и соавт., 2002; И.Ф. Фаткуллин, Д.М. Зубаиров, 2002) позволил отнести к приобретенным формам *тромбофилии, обуславливающие следующие состояния:*



- беременность;
- патология беременности и родов (патологические роды, кесарево сечение, мертвый плод, ПОНРП, HELLP-синдром, эмболия околоплодными водами и др.);
- гинекологические операции;
- гиперфибриногенемия, обусловленная патологическими родами, операциями, травмами и др.;
- варикозная болезнь;
- острая кровопотеря, геморрагический шок и гемотрансфузионные осложнения;
- экстрагенитальная патология (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет, заболевания печени с развитием печеночной недостаточности);
- инфекционно-иммунные заболевания, а также персистирующие вирусные инфекции и иммунодефициты (гепатиты, СПИД и др.);
- иммунные тромбоваскулиты, обусловленные лекарственными средствами, в том числе гепариновая тромботическая тромбоцитопения;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит);
- АФС;
- гомоцистеинурия – приобретенная форма (см. Гипергомоцистеинемия);
- метаболические формы с комплексом нарушений в разных звеньях системы гемостаза;
- анафилактические состояния, укусы змей;
- трансплантационные осложнения;
- злокачественные новообразования и паранеопластические формы (синдром Труссо и др.) тромбофилий;
- болезнь Шенлейна – Геноха;
- болезнь и синдром Бехчета;
- ожоги, отморожения;
- синдром длительного сдавления;
- ятрогенные (в том числе лекарственные) формы;
- другие причины;
- тромбозы смешанного генеза.

Остановимся на наиболее значимых и часто встречающихся в акушерской и гинекологической практике приобретенных формах тромбофилии.

**Беременность.** Беременность сопровождается сложным комплексом изменений во всех органах и системах женщины, которые создают условия для формирования определенных особенностей кровотока в микроциркуляторном русле, а также изменений в системе гемостаза, приводящих к состоянию тромбофилии (В.М. Сидельникова и соавт., 1999).

В период беременности снижается периферическое сосудистое сопротивление, что связывают, в первую очередь, с релаксирующим воздействием на сосудистую стенку ХГЧ, эстрогенов и прогестерона и, во вторую очередь, с образованием маточно-плацентарного круга кровообращения,

имеющего низкое сосудистое сопротивление. Адаптационное снижение периферического сосудистого сопротивления совместно со снижением вязкости крови необходимо для обеспечения процессов гемодинамики.

Снижение периферического сосудистого сопротивления ведет к увеличению емкости периферических сосудов, которое регистрируется с первых недель беременности при исследовании центральной и периферической гемодинамики с помощью эхокардиографии (G.A. Dekker, B.M. Sibai, 1998). Центральное венозное давление в III триместре беременности равно в среднем 8 (4 – 12), у небеременных – 3,6 (2 – 5) см вод.ст.

Давление в венах верхних конечностей практически не изменяется, в венах нижних конечностей увеличивается и составляет 7 – 10 мм рт. ст. Это обусловлено более чем в 10 раз увеличивающимся маточным кровотоком во время беременности (до беременности 2%, а в поздние сроки – 20 – 30% минутного объема сердца (МОС), за счет увеличения МОС и ОЦК, а также значительным снижением сопротивления маточно-плацентарных сосудов, связанным с воздействием прогестерона и эстрогенов. Вследствие давления беременной матки на нижнюю полую вену отток венозной крови осуществляется преимущественно через поясничные и паравертебральные вены.

Беременность является классическим примером тромбофилии при одновременном повышении коагуляционного потенциала крови и снижении ее фибринолитической активности (Г.Ф. Вдовина, 1979; А.Я. Сенчук и соавт., 2003). Гиперкоагуляция при беременности связана с увеличением количества факторов свертывания крови на 200% и больше.

Начиная со II триместра беременности повышается активность прокоагулянтов и тромбоцитов, снижается антикоагулянтный потенциал крови (О.С. Аляутдина и соавт. 1999). С увеличением срока беременности происходит значительное (более чем на 70%) повышение содержания фибриногена в крови, сокращение АЧТВ, свидетельствующего об увеличении содержания факторов внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза: II, V, IX, X, XI, XII.

Увеличение к концу беременности ПТИ свидетельствует о повышении активности факторов коагуляции: II, V, VII, X. Увеличение содержания ПДФ в сыворотке крови также свидетельствует об интенсификации процессов внутрисосудистого свертывания.

Исследованиями тромбоцитарного звена системы гемостаза доказано, что во время беременности агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется, адгезивность же тромбоцитов незначительно возрастает.

По мере увеличения срока беременности у здоровых беременных система гемостаза изменяется в сторону нарастания потенциала свертывания крови, т.е. повышается скорость свертывания крови и усиливаются структурные свойства сгустка крови, к концу беременности повышаются содержание ПДФ в сыворотке крови и параллельно – концентрации I, II, VIII, IX, X, XII факторов свертывания. Активность же факторов XI (предшественник тромбопластины плазмы) и XIII (фибринстабилизирующий) снижается.

Высокий гемокоагуляционный потенциал крови во время беременности связан со снижением ее фибринолитической активности, которое вызвано влиянием плацентарных гормонов (прогестерон, плацентарный лактоген) на синтез активаторов фибринолиза в эндотелии сосудов. Количество тромбоцитов на протяжении беременности колеблется и зависит от степени гемодилуции и утилизации тромбоцитов в плаценте, а также от индивидуальной особенности организма.

В *III триместре беременности* и особенно перед родами между системами свертывания крови и фибринолиза устанавливается состояние неустойчивого равновесия. Уровень факторов свертывания при беременности возрастает: фактора I (фибриноген) – почти в 2 раза, факторов VII (проконвертин), VIII (антигемофильный фактор), X (фактор Стюарта – Прауэра) – на 50 – 100%, фактора II (протромбин) – на 20 – 40%. Одновременно в связи с изменением активности циркулирующих проактиваторов фибринолиза, а также повышением уровня ингибиторов фибринолиза снижается фибринолитическая активность. Кроме того, изменяются агрегационные свойства тромбоцитов, что является ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов (О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Л.А. Озолина, 1996; В.Н. Серов, А.Д. Макацария, 1987).

Помимо этого, во II и особенно в III триместрах беременности наловину уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей, что обусловлено механической обструкцией путей венозного оттока, а также снижением тонуса венозных стенок, связанным с гормональными перестройками в организме во время беременности.

*Таким образом, физиологическая гиперкоагуляция и стаз крови во время беременности являются идеальными условиями для развития ТЭО на фоне приобретенной или комбинированной (приобретенной и генетической) тромбофилии.*

Во время родов мобилизуются все механизмы, способствующие предупреждению кровотечения и увеличению кислородной емкости крови: повышается гематокрит, усиливается агрегация эритроцитов, увеличивается коагуляционный потенциал крови.

После родов организм возвращается к состоянию физиологической гемодилуции, степень которой постепенно снижается и которая направлена на сохранение текучести крови в условиях гиперкоагуляции и повышенной прочности эритроцитарных агрегатов.

**Патология беременности и родов.** Патологическое течение беременности и родов провоцирует развитие и длительное существование тромбофилических состояний. Приобретенные тромбофилии являются также результатом артериальной гипертензии и органических заболеваний сердца, варикозной болезни, атеросклероза, сахарного диабета, наличием у беременных и гинекологических больных анемического синдрома. Пусковыми моментами развития тромбофилии очень часто являются беременность и ее осложнения, острая кровопотеря, гемотрансфузии и поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина, гиперфибриногенемия.

Факторами, обуславливающими развитие тромбофилии, являются также инфекция, аллергены и воспалительные заболевания, злокачественные опухоли. Более подробно о механизмах развития тромбофилий при данных состояниях изложено в гл. 3.

**Болезнь и синдром Бехчета** – полиорганное воспалительное заболевание неизвестной этиологии и неизученного патогенеза. Одна из гипотез предполагает аутоиммунную природу болезни. Ведущую роль в патогенезе играют васкулит, развивающийся при участии иммунных комплексов, и инфильтрация пораженных сосудов нейтрофилами. Клиническая картина заболевания складывается из афтозного стоматита, поражения глаз, кожи и половых органов. При гинекологическом исследовании обнаруживаются рецидивирующие язвы наружных половых органов или рубцы (половые губы, промежность). На коже и слизистых выявляют афты, узловатую эритему, аллергический васкулит (поражение венул) и прочие элементы сыпи. Кроме того, наблюдаются неврологические расстройства, артрит и тромбофлебит. Поражения сердечно-сосудистой системы проявляются в виде аневризмы, тромбозов артерий и вен, кровохарканья, миокардита, коронарного артериита, эндокардита и поражения клапанов сердца.

**Лекарственная** приобретенная тромбофилия чаще всего является продуктом ятрогенной природы. Поэтому при назначении лекарственных средств следует учитывать, что некоторые из них активируют и истощают различные звенья гемостаза, другие снижают антитромботический потенциал эндотелия и крови, третьи – реализуют свой эффект через клеточные мембраны и т.д. (О.В. Макаров, Л.А. Озолиня, 1998). Эта форма приобретенной тромбофилии развивается чаще всего при оральной контрацепции и приеме препаратов, используемых для ЗГТ. Прежде всего, это можно объяснить действием на свертывающую систему крови эстрогенов. Под их влиянием подавляется выработка АТ-III, PC и PS, активируется свертывающий потенциал (возрастает содержание VI, VII, VIII, IX и X факторов, фибриногена), повышается способность тромбоцитов к агрегации и адгезии, снижается фибринолитическая активность (Л.А. Марченко, А.Д. Макацария, 1987; З.С. Баркаган, 1988, 1991; A. Igbinovia, 1995; O. Lidegaard, 1995).

Степень тромбофилии значительно возрастает при применении гормональных препаратов и наличии других факторов риска, в частности, возраста старше 40 лет, ожирения, оперативного вмешательства, курения, варикозного расширения вен нижних конечностей, перенесенных в прошлом тромбозов и эмболий. Критические тромбофилии развиваются у пациенток, принимающих гормоны и страдающих врожденными нарушениями свертываемости крови – наследственным дефицитом АТ-III, белков C и S, APC-резистентностью и др. (А.Д. Макацария и соавт., 2001).

Риск развития тромбофилии особенно повышается в первые 4 мес приема гормональных препаратов и полностью исчезает через 3 мес после их отмены. По данным О.В. Макарова, Л.А. Озолиня (1998), 7,1% беременных и 16% гинекологических больных с ТЭО получали половые стероиды. При этом среди беременных были пациентки, получавшие комбинирован-

ные эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, стимуляторы овуляции и сохраняющую терапию гестагенами во время данной беременности.

На свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, стенку сосудов влияет ряд сердечно-сосудистых, нейротропных и других препаратов.

Не следует злоупотреблять внутривенными введениями, так как внутрисосудистое введение концентрированных гиперосмотических растворов может привести к повреждению стенки сосудов вследствие травмирования иглой или катетером либо в результате химического повреждения интимы сосудов (О.В. Макаров и соавт., 1998).

Внутривенное введение различных концентрированных растворов, особенно при частых введениях больших количеств различных препаратов, могут быть причиной возникновения тромбофлебита. Для предупреждения тромбозов при назначении лекарственных препаратов следует учитывать как состояние организма больного, так и свойства вводимого препарата (учет его возможного тромбогенного действия).

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)** является классическим примером тромбофилий, обусловленных приемом медикаментов. Механизмы возникновения тромбоза, обусловленного ГИТ, считаются на сегодняшний день наиболее изученными.

#### **Различают 2 типа ГИТ:**

- **первый**, наиболее частый, тип имеет раннее начало, сопровождается легкой тромбоцитопенией, возможно, связанной со способностью некоторых фракций гепарина (содержатся в НФГ и не обладают антикоагулянтной активностью) усиливать активность тромбоцитов;
- **второй** тип обуславливает спорадические, изолированные случаи тяжелой тромбоцитопении с поздним началом, иммуноспровоцированные и часто ассоциирующиеся с катастрофическим тромбозом. На роль иммуноглобулинов в патогенезе этого синдрома указывали еще в 1973 г. Rhodes и соавт. Они обнаружили, что сыворотка и очищенный IgG от двух больных с ГИТ вызывали агрегацию нормальных тромбоцитов при наличии терапевтических концентраций гепарина.

Важнейшую роль в патогенезе активации тромбоцитов у больных с ГИТ играют тромбоцитарные рецепторы, в частности FcγRII (CD32). Этот рецептор находится на тромбоцитах, нейтрофилах и моноцитах, имеет низкий аффинитет к Fc-части мономерного IgG, но высокий аффинитет к IgG в составе иммунных комплексов и IgG, связанному с антигенами на поверхности тромбоцитов.

Большая занятость FcγRII-рецепторов приводит к сигнальной трансдукции, генерации TxA<sub>2</sub> и высвобождению тромбоцитарных гранул. Важно отметить, что активированные тромбоциты, в свою очередь, увеличивают количество FcγRII-рецепторов. Так, было обнаружено, что в острой фазе ГИТ происходит увеличение экспрессии тромбоцитарных FcγRII-рецепторов.

Как показали последние исследования, в качестве антигенных детерминант выступают комплексы гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (PF4). После введения гепарина тромбоциты высвобождают PF4. В результате в

крови и на поверхности тромбоцитов появляются комплексы гепарин-PF4. К ним, в свою очередь, возникают антитела. После связывания со слабо активированными тромбоцитами через лежащие на поверхности комплексы гепарин-PF4 эти антитела взаимодействуют затем с рецепторами FcγRII. В результате возникает сильная активация тромбоцитов с дальнейшим высвобождением PF4. Образуется замкнутый порочный круг, приводящий в итоге к развитию тромбоза. Помимо указанного механизма возможна и активация комплемента.

Связывать PF4 способны также протеогликаны и гликозаминогликаны эндотелиальной поверхности сосудов. Гепарин-индуцированные антитела связываются с комплексами PF4-гликозаминогликаны и индуцируют экспрессию тканевого фактора, что приводит к развитию тромбоза. Таким образом, тромбоз возникает в основном там, где высвобождается PF4.

Механизм возникновения тромбоза при наличии аутоантител к фактору Виллебранда во многом подобен такому при ГИТ: связывание аутоантител с тромбоцитами через фактор Виллебранда приводит к активации FcγRII-рецепторов и т.д. Риск возникновения коагулопатического кровотечения в родах у женщин с болезнью Виллебранда составляет 91%, с дефицитом плазменных факторов свертывания крови – 62%, с тромбоцитопатиями – 46% (В.И. Кулаков, И.В. Прошина, 1996).

**Антифосфолипидный синдром (АФС)** – приобретенное мультисистемное расстройство коагуляции, вызванное антифосфолипидными антителами (АФЛА) и проявляющееся венозными и/или артериальными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами, привычным невынашиванием и другими осложнениями беременности.

Учитывая многообразие клинических проявлений АФС, его недостаточную изученность и осведомленность практических врачей, мы решили остановиться на данной проблеме по возможности подробно и изложить акушерские и гинекологические проблемы синдрома в следующем разделе руководства.

#### **4.4. Антифосфолипидный синдром**

**Эпидемиология АФС.** Впервые АФС описан в 1986 г. английскими учеными (G. Hughes et al., 1986). Истинная распространённость АФС в популяции до сих пор неизвестна. Частота обнаружения аутоантител в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем составляя 2 – 4% (в высоком титре менее 0,2%), и возрастает у больных с воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями на фоне приёма широко распространённых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.).

По данным американских авторов, АФС встречается в популяции у 5% населения (D.A. Triplett, 1992). Настораживающим является и тот факт, что соотношение больных мужчин и женщин при первичном АФС составляет 4:1, а при вторичной форме этот показатель достигает 7:1 (P. Thomas, M.D. Greco, 1997).

У 0 – 3% небеременных женщин и у 2 – 4% беременных обнаруживают антикардиолипиновые антитела (АКЛА) в низких титрах. При обследовании беременных женщин, у которых в анамнезе имеется один выкидыш неясной этиологии на ранних сроках, АКЛА в низких титрах обнаруживаются у 4 – 5% пациенток. У женщин с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе средние или высокие титры АКЛА выявляют в 5 – 20%, а волчаночный антикоагулянт – в 5 – 10% случаев (Э.Р. Норвитц, Д.О. Шордж, 2003).

**Этиология и патогенез патологических проявлений АФС.** Серологическими маркерами АФС являются АФЛА, которые циркулируют в крови, относятся к иммуноглобулинам (Ig) классов G, M и обнаруживаются в тестах на волчаночный антикоагулянт или в кардиолипиновых тестах. Эти антитела сами по себе или образуя комплексы с другими белками плазмы, обладающими выраженной антигенной активностью (например, с  $\beta$ -2-гликопротеином-1), повреждают фосфолипидсодержащие мембраны клеток эндотелия сосудов, тромбоцитов, клеток мозга, легких и др.

*АФЛА – гетерогенная группа антител, различающихся по своей иммунохимической специфичности, связанной с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов.*

АФЛА представляют собой гетерогенную группу ауто- и аллоиммунных антител, которые относятся к классу иммуноглобулинов (Ig) G, M, A или одновременно и к тем, и к другим. Встречаются АКЛА, АФЛА и волчаночные антитела (ВА). Аутоантитела образуются к следующим фосфолипидам: фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилхолин, сфингомиелин.

*Аутоиммунные АФЛА* подразделяются на первичные (при отсутствии системной красной волчанки (СКВ) и других заболеваний) и вторичные (при наличии СКВ и/или других заболеваний соединительной ткани).

*Аллоиммунные АФЛА* образуются при наличии:

- инфекций (вирусная, бактериальная, протозойная, грибковая и чаще смешанная);
- злокачественных новообразований (лейкемия, лимфопролиферативные процессы, эпителиальные опухоли).

АФЛА обнаруживаются у значительного числа практически здоровых людей. Это может свидетельствовать о том, что их продукция является универсальным ответом организма на различные повреждающие факторы (инфекция, травмы, медикаменты, аллергены, радиация и др.). Данное предположение подтверждается тем, что у транзитных носителей АФЛА отсутствуют клинические проявления.

Между синтезом АФЛА и гибелью эндотелиальных клеток существует непосредственная связь. После образования аутоантител они связывают фосфолипид-протеиновые комплексы (отрицательно заряженные фосфолипиды: ФС, ФИ, ФГ и др.), которые в норме локализируются на внутренней поверхности биомембран и экспонируются наружу только в процессе активации клетки или воздействия на нее повреждающих факторов.

Процесс апоптоза, вызванный повреждающими факторами (вирусы, цитокины и др.) или волчаночными антителами, характеризуется фрагментацией ДНК и разрушением клетки.

*Различают два типа гибели клеток:*

- **некроз** – ассоциируется с действием вредоносных агентов и обстоятельством, приводящих к нарушению целостности клеточной мембраны;
- **апоптоз** – характеризуется сморщиванием и уменьшением объема клеток, вызванным действием поступающих извне сигналов, которые сами по себе не являются токсичными или деструктивными.

*Термин апоптоз* означает программированную клеточную гибель, контролируемую генетически и характеризующуюся митохондриальной дисфункцией, активацией протеолитических ферментов (каспаз), специфической фрагментацией ДНК, блеббингом плазматической мембраны и распадом клетки на апоптотические тельца. Различают следующие *формы апоптоза*:

- гибель клеток вследствие дефицита ростовых факторов;
- глюкокортикоид-индуцированный апоптоз;
- “активационный” – включение программы гибели клетки при их активации.

Определяющей главной чертой клеточного апоптоза является развивающаяся асимметрия фосфолипидной мембраны с экспонированием на поверхность клеточной мембраны отрицательно заряженного фосфолипида – фосфатидилсерина. Экспонированный фосфатидилсерин является мишенью для антител к фосфолипидам.

Перемещение больших количеств фосфатидилсерина на поверхность клеточных мембран происходит крайне редко и имеет большое физиологическое значение. Так, при старении эритроцитов этот процесс позволяет макрофагам распознавать их и фагоцитировать. Подобные процессы происходят при удалении лимфоцитов и других клеток, подвергающихся апоптозу.

Следствием изменения фосфолипидной структуры клеточной мембраны эндотелиальной клетки является увеличение количества аннексина V, активности тканевого фактора, теназного комплекса, уменьшение количества и снижение активности тромбомодулина, гепарансульфата и ингибитора пути тканевого фактора, проявление тромбофилии. Таким образом, экспонирование фосфатидилсерина при активации тромбоцитов ассоциируется с активацией свертывания.

### **Патогенез тромбофилии при АФС**

В настоящее время известны основные составляющие патогенеза тромбофилии при АФС. Они связаны с повреждением функции эндотелия и в представлении А.Д.Макацария и соавт. (2002) выглядят следующим образом.

**1. Подавление синтеза простациклина.** АФЛА подавляют синтез эндотелиальными клетками наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора — простациклина, что, в свою очередь, ведет к гиперагрегации. ВА снижает продукцию простациклина через воздействие на фосфолипидные субстраты, из которых с участием



фосфолипиды А<sub>2</sub> высвобождается арахидоновая кислота, чем можно объяснить тромбозы в маточно-плацентарных артериях. В то же время обнаружено, что ВА способен ингибировать фосфолипазу А<sub>2</sub> в интактных эндотелиальных клетках.

**2. Снижение активности АТ-III** – важнейшего естественного антикоагулянта. Синтезируясь в печени, он экспонируется на эндотелии, где происходит его гликозаминогликанзависимая активация.

**3. Индукция синтеза тканевого фактора (ТФ).** Поскольку образование антител к эндотелиальным клеткам, характерное для АФС, вызывает их повреждение, соответственно индуцируется синтез ТФ и повреждение мембран с экспозицией анионных фосфолипидов.

**4. Продукция больших количеств фактора Виллебранда и фибронектина.** Активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

**5. Повреждения в системе РС.** РС является вторым по важности (после АТ-III) естественным антикоагулянтом. Основная его функция – инактивация факторов Va и VIIIa, которая осуществляется только активированным РС, что приводит к инициации дальнейшего образования тромбина.

*АФЛА ингибируют систему протеина С (РС) несколькими путями:*

- ингибируют формирование тромбина, активатора РС (тромбиновый парадокс);
- ингибируют активацию РС через влияние на ТМ (анти-ТМ-антитела);
- антитела влияют на уровни РС и/или PS (приобретенный РС/PS-дефицит).
- ингибируют APC-активность (приобретенная APC-R), **что может достигаться:**
  - через ингибирование сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
  - через прямое ингибирование APC-активности;
  - через ингибирование кофакторов Va и VIIIa.

**6. Разрушение “аннексинового щита”.** Аннексин V (антикоагулянтный плацентарный протеин-1, сосудистый антикоагулянт альфа) обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам и его способности “изолировать” коагуляционные факторы от фосфолипидных поверхностей.

Унифицированная гипотеза АФЛА-опосредованных тромбозов подразумевает разрушение “аннексинового щита”. Тромбофилия является следствием уменьшения аннексина V на апикальной поверхности плацентарных трофобластов и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Этот мощный антикоагулянтный протеин играет тромборегуляторную роль на участке контакта сосуда и крови и защищает анионные фосфолипиды (которые в противном случае служат как эффективные кофакторы для образования комплекса коагуляционных факторов) от соучастия в коагуляционных реакциях.

Аннексин V, покрывающий фосфолипидную поверхность в виде ковра и защищающий фосфолипиды от возможности любых коагуляционных реакций, вытесняется АФЛА, высокая аффинность которых является следствием формирования бивалентных комплексов с b2GPI на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела, которые связываются с этой тромбогенной поверхностью на месте случайных выступов, влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции. АФЛА-опосредованное усиление связывания протромбина с трофобластом при наличии аннексина V, вероятно, происходит подобным образом.

Многоуровневое воздействие АФЛА приводит к существенным изменениям гемокоагуляционного фона и повышенной чувствительности системы гемостаза беременных к различным экзо- и эндогенным воздействиям (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

### **Патогенез акушерской патологии при АФС**

Нарушения могут проявляться на всех сроках беременности. Начало их обусловлено моментом контакта крови матери (содержит АФЛА) и плода. Это происходит к 21-м суткам оплодотворения, когда ворсины трофобласта достаточно васкуляризованы и формируется межворсинчатое пространство.

В эндометрии при подготовке к имплантации под влиянием прогестерона происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), ТФ и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса вазоконстриктора эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостатического гомеостаза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

С другой стороны, эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов, протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется ХГЧ. Эмбрион также продуцирует простагландины и ферменты, которые производят дозированное разрушение матрикса. Клетки эндометрия не разрушаются и не фагоцитируются, а отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион.

При наличии АФЛА происходит повышение экспрессии PAI-1 и ТФ, усиливаются протромботические механизмы, что десинхронизирует процессы фибринолиза и фибринообразования. Следствием этих процессов являются дефекты имплантации и снижение глубины децидуальной инвазии трофобласта.

**Повреждающее действие АФЛА** осуществляется несколькими путями:

- АФЛА повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена и тканевого фактора, усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринообразования и фибринолиза, что может быть причиной дефектов имплантации;
- взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и тем самым ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта;

- нарушают продукцию ацетилглицеринового эфира фосфорилхолина, что нарушает инвазию трофобласта в спиральные артерии;
- подавляют продукцию хорионического гонадотропина;
- непосредственно влияют на секрецию гормонов эмбриона и плода;
- могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона (заряд, конфигурацию поверхностных гликопротеидов), что нарушает его адгезивность;
- снижают уровень интерлейкина-3 (IL-3), который является активным фактором роста трофобласта, способствуя имплантации и развитию плаценты. IL-3 оказывает также регулирующее влияние на фибринолитические процессы в эндометрии (активация урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин);
- при наличии  $\beta_2$ -гликопротеина 1 нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V (естественный антикоагулянт, сродство которого к фосфолипидам клеточных мембран в 1000 раз сильнее, чем у протромбина или фактора Ха. В норме он покрывает фосфатидилсерин мембран по типу ковра и оказывает местный антикоагулянтный эффект – гипотеза “аннексинового щита”).

По мере прогрессирования беременности на фоне АФС риск возникновения тромбов возрастает. Кроме перечисленных выше патогенетических изменений, по всей вероятности, в патологических процессах “заинтересован” эндотелий. Повреждение эндотелия при АФС достоверно доказано у взрослых, поэтому логично предположить, что подобные изменения возникают и в фетоплацентарном комплексе, вызывая более выраженные микротромботические, гипоксические и воспалительные повреждения в тканях плаценты и незрелых тканях плода. Выраженность и последствия этих изменений можно объяснить существованием во время беременности уникальной, комплексно-функциональной системы трех эндотелиальных поверхностей: фетоплацентарный эндотелий, эндотелий сосудов матки и эндотелий трофобласта, выстилающий межворсинчатое пространство.

### **Патоморфология плаценты при АФС**

В сосудах плаценты происходит множественное тромбообразование, приводящее к её гипоплазии, нарушению функции по типу хронической ФПН, что ведёт к синдрому ЗВУР. При быстром прогрессировании тромбообразования может произойти отслоение плаценты и гибель плода. Если этот процесс происходит в I триместре беременности, наступает гибель эмбриона и самопроизвольный аборт.

При невысоком содержании АКЛА, АФЛА и низкой активности ВА беременность может прогрессировать, но наблюдаются фетоплацентарная недостаточность (ФПН), хроническая гипоксия и гипотрофия плода, многоили маловодие. Патоморфологические изменения плацентарных сосудов при невынашивании, преэклампсии, эклампсии и ЗВУР, связанные с наличием АФЛА, характеризуются тромботической окклюзионной васкулопатией, при которой на фоне ненарушенной структуры сосуда и при отсутствии

лейкоцитарной инфильтрации в зоне ишемии обнаруживаются скопления специфических антифосфолипидных иммуноглобулинов класса IgG.

В плаценте при АФС выявляют **3 варианта морфологических изменений** (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

1. *Первичные повреждения маточно-плацентарных сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты.* Сюда включают фибриноидный некроз и/или атероз и отсутствие или незавершение физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Такой диагноз устанавливают в случае, когда отсутствует или не завершено эндovasкулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканые компоненты остаются в стенках сосудов, которые становятся похожими на спиральные артерии в позднюю лютеиновую фазу. Вторичные повреждения ворсин включают инфаркты, фиброз конечных ворсин, гиповаскулярные и аваскулярные конечные ворсины.

2. *Повреждения, связанные с патологией свертывания:* тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве и тромбоз основных сосудов плода и хориона.

3. *Повреждения по типу хронического воспалительного процесса:* маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плотные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

Плаценты у пациенток, получавших различную терапию во время беременности, также гистологически не нормальны: отмечаются бессосудистые конечные ворсины, маточно-плацентарный васкулит, единичные тромбы, а также избыточное отложение фибриновых масс на поверхности трофобласта.

В случае непеченного АФС и последовавшей гибели плода, а также при сочетании АФС и СКВ, морфологические нарушения представлены множественными инфарктами и некрозами плаценты, скоплением фибриноидных масс в межворсинчатом пространстве, атерозом и тромбозом спиральных артерий, при этом в большинстве случаев отсутствует или не завершена трофобластическая конверсия.

Описаны случаи прямого повреждения тканей плода АФЛА (поражения сердечно-сосудистой системы, глазной альбинизм, водянка плода и др.).

### **Изменение системы гемостаза у беременных с АФС**

Показатели системы гемостаза у беременных с АФС существенно отличаются от этих показателей у женщин с физиологическим течением беременности (А.С. Кидралиева, 1994). Эти изменения касаются практически всех звеньев гемостаза (В.М. Сидельникова, 2002):

- агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ на 55 – 33%, при стимуляции под действием коллагена – в 1,8 раза, под действием адреналина – на 39% выше, чем при физиологической беременности;

- изменение профиля кривых агрегатограмм в сторону “нетипичных” гиперфункциональных;
- плазменное звено – достоверное ускорение активированного времени рекальцификации (ABP), укорочение показателя г+k на тромбоэластограмме, достоверно выше показатель структурных свойств фибринового сгустка – ИТП;
- отсутствие повышения блокирующего действия PAI, как синтезируемого сосудистой стенкой (PAI-1), так и плацентарного (синтезируемого сосудами плаценты – PAI-2);
- максимальная активность PC составляет 53 – 78% (в норме 70 – 140%);
- повышение активности плазминогена;
- умеренная гиперкоагуляция отмечается у 49% и активация системы гемостаза (нарастание гиперкоагуляции и появление ПДФ) у 51% родильниц с АФС.

### **Классификация АФС**

*Различают:*

- *первичный АФС* – встречается чаще и появляется в отсутствие других заболеваний, связанных с появлением АФЛА;
- *вторичный АФС* – развивается на фоне какого-либо заболевания. АФЛА при вторичном АФС инфекционного или аутоиммунного происхождения (ВИЧ, гепатит, СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит), как результат неопластического процесса или приема лекарственных препаратов (хлорпромазин, интерферон, гидралазин, хинин, хинидин, фенитоин, фанзидар, феноптиазины, прокаинамид, кокаин  $\gamma$ -интерферон и др.), которые трактуются как гаптеновые иммунные АФС.

Группой экспертов (W.A. Wilson, 2001) была предложена классификация АФС, которая включает в себя клинические и лабораторные критерии.

***Клинические критерии:***

*I. Наличие в анамнезе одного и больше случаев сосудистых тромбозов, подтвержденных УЗИ, доплеровским исследованием или гистологией (отсутствие значительных воспалительных изменений в стенке сосуда):*

- артериального;
- венозного;
- тромбоза мелких сосудов.

*II. При беременности:*

- три и более спонтанных выкидышей до 10 недель при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания;
- одна и более смерть морфологически нормального плода свыше 10 недель беременности;
- одни или более преждевременные роды до 34 недель на фоне тяжелой презклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности.

***Лабораторные критерии:***

*I. Антикардиолипидные антитела (IgG, IgM) среднего и высокого титра при исследовании стандартным иммуноферментным методом для*

$\beta_2$ -гликопротеин-1 ( $\beta_2$ GP1)-зависимых антител два и более раз подряд с интервалом 6 недель.

II. *Волчаночный антикоагулянт*, определяемый в плазме два и более раз подряд с интервалом 6 недель, при исследовании в соответствии с рекомендациями субкомитета по волчаночному антигену Международного общества по тромбозу и гемостазу фосфолипидзависимых антител.

Все остальные тесты не стандартизированы, поэтому их использование в сравнительном аспекте не представляется возможным, хотя многие исследователи полагают, что определение антител к  $\beta_2$ GP1 будет наиболее значимым в диагностике АФС.

**Клиника АФС** разнообразна и зависит от диаметра и локализации сосуда, вовлекающегося в процесс (А.А. Агаджанова, 1999; А.Д. Макацария и соавт., 2002).

*Клиническими проявлениями* являются: рецидивирующие тромбозы (артериальные или венозные), которые развиваются у 20 – 60% больных с АФС (Э.Р. Норвитц, Д.О. Шордж, 2003). Привычное невынашивание беременности и тромбоцитопению диагностируют у 27 – 42% больных с АФС (В.К. Чайка и соавт., 2000; 2001; О.Н. Аржанова и соавт, 2002; Й. Иванова, 2002; E.N. Harris et al., 1986; D.W. Branch et al., 1985). Нарушения процесса имплантации эмбриона связывают с сенсибилизацией АФЛА к фосфатидилсерину и фосфохолину, играющим роль “клея” при процессах имплантации. В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФЛА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. Считают, что в основе антенатальной гибели плода (II и III триместры) лежит гипоксия, обусловленная недостаточным маточно-плацентарным кровотоком вследствие тромбоза сосудов плаценты и нарушения имплантации эмбриона (О.В. Макаров и соавт., 1999; В.М. Сидельникова, В.В. Соснина, 2002).

В акушерской практике АФС независимо от того, первичный он или вторичный, помимо привычного невынашивания беременности обуславливает утяжеление течения гестоза, ПОНРП, развитие HELLP-синдрома (M.Petri, 1994; F.L. Clark et al., 1994; P. Thomas, 1997), создает дополнительный риск тромбоза у беременных с сердечно-сосудистыми, системными заболеваниями и другой экстрагенитальной патологией.

Наиболее характерным проявлением АФС является акушерская патология. Частота АФС у пациенток с привычным невынашиванием составляет 27 – 42%, чаще прерывание беременности происходит во II и III триместрах. Частота преждевременных родов при АФС составляет 25 – 40%, что может быть также обусловлено лечением глюкокортикоидами, повышающими риск преждевременного разрыва плодных оболочек (Э.Р.Норвитц, Д.О.Шордж, 2003). С увеличением количества самопроизвольных абортс у пациентки уменьшается срок гестации, при котором наступает гибель последующего эмбриона (плода). У больных с АФС наблюдается и другая акушерская патология: преэклампсия (в 20 – 30% случаев), эклампсия, HELLP-синдром. АФС крайне неблагоприятно влияет на развитие плода.

что проявляется синдромом ЗВУР плода у 50% беременных, антенатальной гибелью плода и смертью новорожденных в раннем неонатальном периоде (синдром гиалиновых мембран) даже при доношенной беременности, а также нарушениями мозгового кровообращения и кровоизлияниями в мозг различной локализации (Л.В. Карпенко, А.Т. Егорова, 2002; Э.Р. Норвитц, Д.О. Шордж, 2003). После рождения у детей от матерей с АФС наблюдается быстро прогрессирующий синдром дыхательных расстройств и в течение первых 1 – 3 суток наступает смерть.

Если процесс локализуется преимущественно в сосудах головного мозга, возникает нарушение мозгового кровообращения (не связанное с методом родоразрешения) с последующим развитием одной из форм детского церебрального паралича. Как правило, у этих новорожденных вследствие снижения иммунной защиты к третьим суткам развиваются септические осложнения, трактуемые как внутриутробная инфекция. Антибактериальная терапия без иммунной коррекции имеет низкую эффективность.

Во всех указанных случаях предвестником осложнений является развитие хронической формы ДВС-синдрома. С ранних сроков беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются белоксинтезирующая и гормональная функции плаценты. В отсутствие адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плацентном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия и нередко гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты (В.М. Сидельникова, 1986; L.R. Samaritano, A.E. Ghavari, 1992; J. Hohlfeld et al., 1996). АФЛА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты.

R.L. Bick (1997) предложил **классификацию тромбозов, обусловленных АФС**, которая имеет большое значение для выбора терапии.

**Тип 1** включает тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, нижней полой вены, печеночных и почечных вен и/или легочную эмболию.

**Тип 2** включает артериальные тромбозы, в том числе коронарные артерии, периферические артерии и аорту.

**Тип 3** включает ретинальные и церебральные сосудистые тромбозы.

**Тип 4** – сочетание вышеуказанных форм.

**Тип 5** – АФС с повторяющимся невынашиванием беременности. Самопроизвольные аборт чаще в первом триместре. Плацентарный васкулит или сосудистый тромбоз имеет место, возможно, в сочетании с тромбоцитопенией у матери.

**Тип 6** – циркуляция АФЛА без клинических манифестаций.

R.L. Bick et al. (1997) предложили также противотромботический режим при тромботическом синдроме, связанном с АФС, для каждого типа тромбоза (табл. 4.2)

**Противотромботический режим  
при тромбофилическом синдроме, связанном с АФС**

Тип тромбоза	Терапия
Тип 1	Лечение в острую фазу гепарином/НМГ, далее – длительное применение гепарина/НМГ подкожно
Тип 2	Лечение в острую фазу гепарином/НМГ, далее длительное применение гепарина/НМГ подкожно
Тип 3 цереброваскулярный	Длительная антиагрегантная терапия (аспирин/пентоксифиллин) + длительное применение гепарина/НМГ
ретикулярный	Пентоксифиллин; в ряде случаев при недостаточности такой терапии добавляют длительно подкожно гепарин/НМГ
Тип 4	Терапия зависит от типа(ов) и места тромбозов (см. выше)
Тип 5 (синдром потери плода)	Аспирин в низких дозах (75 – 81 мг) до зачатия и добавление гепарина в фиксированной низкой дозе по 5000 ЕД каждые 12 ч подкожно после зачатия или НМГ (фраксипарин и др.) в профилактических дозах
Тип 6	Нет четких показаний к анти тромботической терапии

Больные с АФЛА и тромбофилическим синдромом требуют длительной противотромботической терапии. Терапию следует прекратить, если АФЛА постоянно отсутствуют на протяжении 6 мес. Тем не менее, по истечении 6 мес. необходимо еще раз оценить риск ТЭО и риск продолжения анти тромботической терапии (остеопороз, алопеция, аллергические реакции, доброкачественная трансминаземия, доброкачественная эозинофилия). Во избежание развития тяжелейшего ятрогенного тромбоза – гепарин-индуцированной тромбоцитопении особо следует контролировать количество тромбоцитов при назначении гепарина. В большинстве случаев больным по окончании лечения гепарином/НМГ рекомендуется длительное применение аспирина в малых дозах (75 – 81 мг/день).

Одним из основных и наиболее опасных проявлений АФС являются *рецидивирующие тромбозы*. Чаще всего это тромбозы глубоких вен голени с риском развития ТЭЛА, однако нередки случаи тромбозов почечных и надпочечниковых вен. Артериальные тромбозы чаще локализуются в мозговых (нарушения мозгового кровообращения, слепота), коронарных, мезентериальных сосудах и плаценте. Патоморфологические изменения сосудов плаценты характеризуются тромботической окклюзионной васкулопатией, при которой на фоне нарушенной структуры сосуда и в отсутствие лейкоцитарной инфильтрации в зоне ишемии обнаруживаются скопления IgG (E.Harris, K.Bos, 1991).



Опасность тромботических осложнений возрастает с течением беременности и в послеродовом периоде, так как возникает физиологическое повышение коагуляционного потенциала крови на фоне гиперволемии (В.Н. Серов, А.Д. Макацария, 1987).

По данным исследований О.В. Макарова и соавт. (1999), у беременных с повышенным уровнем АФЛА чаще выявляются варикозная болезнь, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения жирового обмена и эндокринная патология, сочетания экстрагенитальной патологии и осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода). Авторы делают вывод о том, что сама беременность, высокая частота патологии, которая осложняет ее течение, и наличие в организме женщины АФЛА значительно повышают риск ТЭО. Следовательно, необходимы своевременная диагностика АФС, диспансерное наблюдение и обследование пациенток с АФС, адекватный подбор и проведение профилактических и лечебных мероприятий до и во время беременности.

*В послеродовом периоде* могут возникнуть поздние клинические проявления АФС, связанные с аутоиммунной реакцией организма на циркулирующие в кровотоке специфические АФЛА (В.К. Чайка и соавт., 2000). У женщин могут развиваться симптомы плевропневмонии, кардиомиопатии и тромбозов различной локализации, при которых не удаётся выявить возбудителей инфекционного процесса или эмболии. Обычно на 3 – 4-е сутки послеродового периода у родильницы развиваются дыхательные расстройства – диспноэ, тахипноэ, фебрильная лихорадка. На рентгенограмме лёгких выявляются диффузные или очаговые инфильтративные изменения. В посевах лохий, мочи, крови, плевральной жидкости, аспирата содержимого бронхов рост аэробной, анаэробной и грибковой флоры, как правило, отсутствует. Углублённое бактериологическое обследование, включая определение *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Meningococcus*, *Streptococcus*, *Legionella*, и LE-клетки также остается нерезультативным. При иммунологическом обследовании обнаруживаются повышенные титры АФЛА, антикардиолипиновые антитела (АКЛА) IgG и резко активизированная положительная реакция на ВА. Мощная антибактериальная терапия, как правило, оказывается неэффективной. Часто у больных к концу 1-й недели послеродового периода появляются симптомы кардиомиопатии – умеренная кардиомегалия, синусовая тахикардия, преждевременное возбуждение желудочков и депрессия зубца Т по данным ЭКГ. На 2 – 3-й неделе послеродового периода при улучшении общего состояния или прогрессировании симптомов плевропневмонии возможно развитие ТЭО – тромбоза подключичной вены, инфаркта долей лёгкого, а в более поздние сроки – тромбоз мозговых сосудов, глубоких вен конечностей.

По данным В.К. Чайки и соавт. (2000), у пациенток с АФС в анамнезе находят перенесенную хроническую инфекцию (хронический тонзиллит – 87%, заболевания верхних дыхательных путей и лёгких – 38,7%, ЦМВ и ВПГ типа I – II – 28%, заболевания почек – 31,7%, пупочный сепсис – 12,5%) и аллергические реакции поливалентного характера – 32,7%.

## Диагностика АФС

### Лабораторная диагностика

Своевременная диагностика АФС, одного из наиболее часто встречающихся видов тромбофилии, является основой предотвращения тромботических осложнений. Лабораторная диагностика требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

Выявление АФЛА осуществляется как с помощью иммунологических методов (ELISA), так и с использованием фосфолипидзависимых коагуляционных тестов, направленных на определение ВА. Анализ ошибок в определении АФС, проведенный в процессе наблюдения более чем над 800 больными с АФС З.С. Баркаганом и А.П. Момот (2001), показал, что они допускаются по следующим причинам:

- недостаточно полное обследование с использованием ограниченного числа рекомендованных для подобной диагностики тестов;
- иммунодиагностика АФС проводится только по определению титра АФЛА, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов, без исследования антител к некоторым гликопротеинам, фиксированным на фосфолипидных мембранах (аннексин V,  $\beta_2$ -гликопротеин-1 ( $\beta_2$ GP-1) и протромбин);
- одновременно в плазме не определяются антикоагулянты волчаночного типа (диагноз АФС не распознается в 35 – 60% случаев).

Методом выбора при определении АКЛА по общему признанию является твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, IgM, IgA. По частоте встречаемости идиотипы иммуноглобулинов распределяются следующим образом:

- 36% имеют изолированный IgG;
- 17% имеют изолированный IgM;
- 14% имеют изолированный IgA;
- 33% имеют различные вариации.

**ELISA (кардиолипидный анализ)** предназначен для количественного измерения уровня АФЛА в сыворотке больных.

*Результаты теста* выражаются в единицах mIU или GPL. Один mIU эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято оценивать результаты анализа как высокопозитивные (более 60 mIU U/ml, или более 80 GPL), среднепозитивные (20 – 80 GPL, или 20 – 60 mIU U/ml) и низкопозитивные (менее 20 GPL, или mIU U/ml). Результаты менее 10 GPL, или mIU U/ml, рассматриваются как отрицательные. Соответствие между данными разных лабораторий для высокопозитивных и отрицательных результатов на IgG и IgM составляет 90%, для среднепозитивных и низкопозитивных результатов – более 75%. В настоящее время уже разработаны тест-системы для определения антипротромбиновых антител с учетом того, что протромбин выступает в роли кофактора для ВА.

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (1990), *диагностика ВА* состоит из трех этапов (табл. 4.3).

## Лабораторная диагностика ВА

Этапы диагностики ВА	Результаты тестов
1. Скрининг-тесты	Фосфолипидзависимые коагуляционные тесты должны быть удлинены. К ним относятся: АЧТВ; протромбиновое время с разведенным тромбопластином (dPT); время с разведенным ядом гадюки Рассела (dRWT)
2. Коррекционные пробы	Наличие антикоагулянта демонстрируется, если время свертывания остается удлиненным после смешивания нормальной и исследуемой плазмы
3. Подтверждающая проба (фосфолипид-зависимость антикоагулянта)	ВА дифференцируется от других коагуляционных ингибиторов при коррекции времени свертывания при наличии избыточных концентраций фосфолипидов. Фосфолипиды, применяемые для этой процедуры, могут быть следующими: <ul style="list-style-type: none"> <li>- лизаты тромбоцитов</li> <li>- фосфолипидные липосомы</li> <li>- гексагональные фосфолипиды</li> </ul>
4. Исключение других коагулопатий, исследование факторов свертывания	

*Примечание: специальное внимание следует уделять правильности проведения исследований. в частности, необходимо исключить в исследуемой плазме наличие остаточных тромбоцитов (тромбоцит-контаминация).*

**I этап** диагностики ВА включает скрининговые исследования, основанные на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных тестов. С этой целью применяются такие тесты, как АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов, который намного более "чувствителен" к наличию ВА, чем обычный АЧТВ; протромбиновое время с разведенным тканевым тромбопластином, время с разведенным ядом гадюки Рассела (dRWT), каолиновое время. Однако делать выводы на основании удлинения скрининг-тестов о наличии ВА невозможно, поскольку это удлинение может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, таких как специфические ингибиторы факторов свертывания, продукты деградации фибрина/фибриногена, парапротеины, а также следствием дефицита факторов свертывания крови либо наличия в плазме гепарина или варфарина.

**II этап** – коррекционная проба, которая подразумевает уточнение генеза удлинения скрининг-тестов. С этой целью исследуемую плазму смешивают с нормальной. Сокращение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания. Если же время не корригируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе увеличения длительности скрининг-тестов.

**III этап** – подтверждающая проба, целью которой является выяснение природы ингибитора (специфический или неспецифический). Если при добавлении в исследуемую плазму избытка фосфолипидов время сокра-

щается, – это свидетельство наличия ВА, если нет – в плазме содержатся специфические ингибиторы факторов свертывания крови.

Чем ниже содержание фосфолипидных матриц в исследуемой плазме, тем чувствительнее скрининг-тест, поэтому необходимо исключить наличие остаточных тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме, особенно если тестируется замороженная плазма.

К сожалению, различные тесты обладают разной чувствительностью, и еще не разработан метод исследования, который стал бы “золотым стандартом” при определении ВА. Поэтому если первый скрининговый тест на ВА отрицателен, это еще не свидетельствует об отсутствии ВА, поэтому необходимо провести еще как минимум два теста. Таким образом, об отсутствии в плазме ВА можно делать выводы только при наличии трех отрицательных тестов.

В случае, когда пациентки с тромбозами или повторными прерываниями беременности подозреваются относительно наличия АФЛА, при наличии отрицательных тестов на АКЛА и ВА необходимо проводить дополнительные исследования на анти- $\beta_2$ GP1 и антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину ELISA-методом.

Многие пациентки имеют подгруппы АФЛА (антифосфатидилинозитол, антифосфатидилэтанолламин, антифосфатидилглицерин, антифосфатидилхолин или анти- $\beta_2$ GP1) при отсутствии АКЛА (всех подтипов) или ВА. Характерно, что такая картина встречается у 7% больных с ТЭЛА при синдроме антифосфолипидных тромбозов (тип 1), у 15% страдающих от тромбозов коронарных сосудов, периферических артерий (тип 2), у 15% с цереброваскулярными и ретинальными тромбозами (тип 3) и у 22% с типом 5. Поскольку выявление ВА – как правило, задача нелегкая, целесообразно придерживаться определенных алгоритмов исследований.

Мы считаем крайне важным *правильную интерпретацию результатов* исследования и исключение ложноположительных результатов. Поэтому следует учитывать, что:

**1. Удлинение АЧТВ и каолинового времени может наблюдаться при:**

- приеме прямых и непрямых атикоагулянтов;
- дефиците факторов внутреннего пути свертывания;
- циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
- дефиците витамина К вследствие мальабсорбции и длительной антибиотикотерапии;
- механической желтухе;
- коагулопатии потребления;
- гиперфибринолизе.

**2. Удлинение dRWT возможно при:**

- циркуляции ВА;
- циркуляции ингибитора фактора V;
- дефиците факторов V, X и I;
- приеме прямых и непрямых антикоагулянтов.

**3. Удлинение протромбинового времени в тесте с разведенным тромбопластином возможно при:**

- приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
- дефиците факторов внешнего пути свертывания,
- циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
- дефиците витамина К;
- механической желтухе;
- коагулопатии потребления.

Проведение II этапа исследований на ВА также имеет свои особенности. До проведения этой процедуры необходимо исключить наличие гепарина в исследуемом образце; обычно для идентификации гепарина успешно применяется тромбиновое время. Когда наличие гепарина исключено, возможно проведение процедуры "смешивания", которая заключается в добавлении к плазме больного нормальной плазмы в соотношении 4 : 1. С помощью этой процедуры выявляют большинство ингибиторов. Процедура "смешивания" может применяться во многих тестах, включая АЧТВ, АВР и dRWT.

При смешивании нормальной плазмы с плазмой больного наблюдается коррекция (сокращение) АЧТВ как минимум на 5 секунд при дефиците факторов. В случае наличия ингибиторов АЧТВ может незначительно сокращаться, что возможно при наличии специфического ингибитора к определенному фактору, так как этот ингибитор может нейтрализовать фактор свертывания нормальной плазмы, однако это более характерно при соотношении плазмы больного и нормальной 1:1. В большинстве же случаев (особенно при соотношении 4:1) АЧТВ не меняется или, что очень редко, даже удлиняется (так называемый "люпус-кофакторный" эффект, причина которого пока неизвестна).

Таким образом, соотношение плазмы больного и нормальной плазмы 1 : 1 может использоваться для относительной дифференциации между специфическим ингибитором (АЧТВ несколько сокращается) и ВА (АЧТВ не меняется). Особое внимание следует обратить на источник "нормальной плазмы", так как наличие резидуальных тромбоцитов в ней может вести к коррекции удлиненного скрининг-теста, что может имитировать дефицит факторов свертывания. Кроме того, важно инкубировать смесь плазм по крайней мере в течение 60 мин, а предпочтительнее 120 мин. Если эти условия не соблюдаются, то в 15 -- 20% случаев ВА не выявляется.

**Определения АТ к чистым фосфолипидным антигенам (ФИ, ФЭ, ФХ, ФС, ФГ), к сывороточному фактору  $\beta_2$ GP-1, что дает возможность установить диагноз АФС. В клинической практике для определения АФЛА используют несколько взаимодополняющих исследований (В.К.Чайка и соавт., 2000).**

*Различают 2 класса АФЛА, образующихся под влиянием экзогенных факторов:*

1). АФЛА, удлиняющие коагуляционные фосфолипидзависимые тесты – это ВА, которые определяются гемостазиологическими тестами;

2). АФЛА, которые определяются иммунологическими тестами на основе кардиолипина (АКЛА) с помощью стандартных иммуноферментных наборов.

### Методы определения ВА

**Принцип метода.** ВА не адсорбируется гидроксидом алюминия и выдерживает нагревание при 56°C, удлиняет каолиновое время рекальцификации нормальной плазмы после этих воздействий.

**Ход определения.** Пробирки с 0,4 мл плазмы больной, обработанной  $Al(OH)_3$ , ставят на 30 мин на водяную баню при 56°C. То же самое проделывают с донорской плазмой. Затем определяют каолиновое время рекальцификации плазмы.

**Метод смешивания:** добавляют в пробирку с 0,1 мл обработанной  $Al(OH)_3$  плазмы больной 0,1 мл плазмы, не обработанной  $Al(OH)_3$ , добавляют 0,1 мл взвеси каолина, через 5 мин – 0,025 мл раствора  $CaCl_2$  и отмечают время образования сгустка.

**Метод Austen:** добавляют в пробирку с 0,1 мл плазмы больной, обработанной  $Al(OH)_3$ , 0,1 мл плазмы больной, не обработанной  $Al(OH)_3$ , добавляют 0,1 мл взвеси каолина и через 5 мин – 0,025 мл  $CaCl_2$ . Отмечают время образования сгустка. То же проделывают с плазмой донора.

**Метод АВР:** добавляют в пробирку с 0,1 мл плазмы больной, не обработанной  $Al(OH)_3$ , 0,1 мл взвеси каолина и через 3 мин – 0,02 мл раствора  $CaCl_2$ . То же проделывают с плазмой донора.

**Интерпретация полученных данных.** При удлинении времени образования сгустка более 10 с по сравнению с донорской плазмой проба считается *слабоположительной*, при удлинении более 20 с – *положительной*.

**Интерпретация иммунологических тестов.** Наличие титра положительных АФЛА и АКЛА обозначается "+", "++", "+++". Наличие титра АТ к  $\beta_2$ -GP-1 свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса и связи с АФС.

Надежная диагностика АФС может быть обеспечена только комплексным использованием группы фосфолипидзависимых коагуляционных тестов – скрининговых и подтверждающих. Эти нарушения определяются на бедной тромбоцитами плазме в тестах, основанных на применении низких концентраций активаторов процесса свертывания крови (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001).

### Акушерская тактика до беременности

Учитывая осложненное течение беременности, родов, послеродового периода, высокий риск перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной является проблема обследования данных пациенток вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений.

**Определение маркеров наличия АФС (АФЛА, АКЛА, ВА и АТ к  $\beta_2$ -GP1) необходимо при следующих состояниях:**

1. Отмеченные случаи венозных и/или артериальных тромбозов (табл. 4.4):

## Тромбозы вен и артерий

Орган	Клинические проявления
Плацента	Инфаркты плаценты, ПОНРП
Матка	Эндометриоз, бесплодие аутоиммунного генеза
Яичники	СПКЯ, бесплодие аутоиммунного генеза
Конечности	Ишемия, гангрена, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, асептический некроз костей
Мозг	Инсульт, синдром Снеддона, острая ишемическая энцефалопатия, хорей, мигрень, психоз, эпилепсия, нейросенсорная потеря слуха, мультиинфарктная деменция, тромбоз венозных сосудов
Сердце	Тромбоз шунта после аортокоронарного шунтирования, острая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, вегетация, регургитация, стеноз внутрисердечный тромб
Печень	Инфаркт печени, нодулярная регенеративная гиперплазия, синдром Бадда–Киари, гепатомегалия, увеличение уровня печеночных ферментов
Почки	Тромбоз почечной артерии, стеноз почечной артерии, инфаркт почки, почечная тромботическая микроангиопатия, тромбоз почечных вен с инфарктом или без него
Надпочечники	Тромбоз центральной вены, геморрагии, инфаркт, надпочечниковая недостаточность
Легкие	Легочная гипертензия, ТЭЛА
Крупные вены	Синдром верхней и нижней полых вен
Кожа	Дигитальная гангрена, поверхностные пятна, напоминающие васкулитные, хронические язвы голени, геморрагии в подногтевое ложе, сетчатое ливедо (Livedo reticularis), поверхностные тромбофлебиты, кожные узелки, пурпура
Глаза	Тромбоз артерий сетчатки, тромбоз вены сетчатки
Аорта	Синдром дуги аорты
Брюшной отдел	Ишемия кишок

## 2. Наличие акушерской патологии:

- наличие в анамнезе двух и более случаев замершей беременности (I, II триместры) или самопроизвольных аборт;
- повторные случаи антенатальной гибели плода (III триместр);
- преждевременные роды;
- синдром ЗВУР;
- различные степени ПОНРП;
- беременность, осложненная тяжелой преэклампсией, эклампсией, HELLP-синдромом;
- случаи ранней (1 – 3-е сут) неонатальной слепоты новорожденных (от синдрома дыхательных расстройств).

## 3. Наличие сопутствующей патологии:

- соматические нарушения – хронический тонзиллит и др.;

- хронические воспалительные гинекологические и урологические заболевания, не поддающиеся противовоспалительному лечению;
- вирусные и бактериальные инфекции – хроническая герпетическая и цитомегаловирусная, аденовирусная инфекции, микоплазмоз, краснуха, паротит и др.;
- патология надпочечников и щитовидной железы (аутоиммунный тиреотоксический зоб, гипотиреоз);
- болезни крови – лимфогранулематоз, миеломная болезнь;
- поражения ЦНС – цереброваскулярная болезнь, эпилепсия, мигрень, хорей;
- диффузные заболевания соединительной ткани (ревматизм, псориаз, СКВ);
- ревматоидный артрит или артралгический синдром;
- хронический активный гепатит;
- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;
- поливалентная лекарственная и/или немедикаментозная аллергия, гемолитическая анемия;
- дерматологические нарушения – сетчатое пилево, трофические язвы и некрозы кожи, чаще на нижних конечностях;
- тромбоцитопения (< 150 тыс.).

С клинической точки зрения для диагностики АФС важной является комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что дает возможность правильно оценить риск развития осложнений и своевременно назначить необходимую терапию.

***В течение 2 – 3 месяцев до предполагаемого срока зачатия необходимо провести общие оздоровительные мероприятия, лечение АФС и коррекцию системы гемостаза.***

*Общие оздоровительные мероприятия:*

- санация генитальных и экстрагенитальных очагов инфекции;
- лечение хронических вирусных заболеваний (герпес, ЦМВ, урогенитальные инфекции и др.);
- нормализация функции яичников, щитовидной железы (фитотерапия, игло-рефлексотерапия, переменная зональная декомпрессия, гормональная коррекция).

### **Лечение АФС**

**Нормализация гемореологических и гемостазиологических параметров.** Показано назначение антиагрегантов – реополиглюкин, аспирин в малых дозах (160 – 325 мг/сут) или аспирин с курантилом, сермион, курантил, трентал. При их недостаточной эффективности З.С. Баркаган (2000) рекомендует использовать тиенопиридины – клопидогель, тиклопирин, антикоагулянты – нефракционированные гепарины (НФГ), НМГ (фраксипарин в профилактических дозах 0,3 мл/сут в течение 5 – 1 дней).

**Подавление аутоиммунного процесса.** Для подавления аутоиммунного процесса, особенно при наличии в анамнезе потерь плода, тромбозов и других клинических проявлений АФС, считается целесообразным назначение глюкокортикоидной терапии уже в качестве подготовки к бе-



ременности во II фазе менструального цикла. В настоящее время предпочтение отдается использованию малых доз преднизолона (5 мг) или метипреда (4 мг/сут) на протяжении 2 – 3 мес, которые позволяют снизить активность аутоиммунного процесса и предотвратить развитие гемостазиологических нарушений. Если доза 5 мг преднизолона не подавляет аутоиммунные реакции, то ее увеличивают на 2,5 мг до исчезновения ВА, но не более 10 – 15 мг/сут (В.М. Сидельникова, 2002).

В.К.Чайка и соавт. (2000) предлагают проводить кортикостероидную терапию по следующей схеме. Дексаметазон назначают в таблетках по 0,5 мг 1 раз на ночь в непрерывном режиме в течение 2 – 3 мес, если аутоиммунная реакция не подавлена, дозу увеличивают, но не более 10 – 15 мг/сут.

При назначении кортикостероидов следует учитывать их многочисленные отрицательные эффекты:

- использование кортикостероидов повышает риск реактивации вирусной инфекции и способствует подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери с нарушением стрессорной адаптации;
- развитие остеопороза и связанных с ним переломов и аваскулярного некроза;
- нарушения по типу вторичного гиперпаратиреоидизма – повышение чувствительности к паратгормону и снижение абсорбции кальция из кишок;
- нарушение толерантности к глюкозе с последующим развитием гестационного диабета;
- синдром Кушинга;
- артериальная гипертензия, гестоз, преждевременные роды;
- офтальмологические нарушения – катаракта;
- психоэмоциональные нарушения – бессонница, лабильность настроения, частые депрессии;
- язвы пищеварительного канала (риск усиливается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов);
- кожные проявления – стрии, алопеция;
- при использовании во время беременности со стороны плода может быть гипофункция коры надпочечников, задержка внутриутробного развития, склонность к агрессивному поведению, нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде и на более отдаленных этапах развития.

**Иммуномодулирующая терапия:** иммуноглобулин плацентарный – внутримышечно 4,5 мл 1 раз в сут с интервалом 3 сут, на курс 3 инъекции, или интравенозный иммуноглобулин – по 50 мл на физиологическом растворе (150 мл) со скоростью введения 40 – 45 капель/мин, № 3 – 5.

**Проведение ПА.** При неэффективности проводимой терапии (сохраняется состояние гиперкоагуляции, тромбоцитопении, положительные тесты на АФЛА) целесообразно проведение сеансов плазмафереза (ПА) и плазмосорбции (ПС). На курс лечения – 8 – 10 сеансов с интервалом 5 – 7 дней, с удалением плазмы по 300 – 400 мл за один сеанс и замещением объема физиологическим раствором или препаратами гидроксэтилированного крахмала. В.К.Чайка и соавт. (2000) предлагают проводить 3 – 4 сеанса ПА

и ПС с интервалом в 5 – 7 дней в режиме 1 и 2. Следует подчеркнуть, что этапный плазмаферез при АФС и других аутоиммунных заболеваниях не должен заменяться одно- и двухмоментной плазмозаменой (З.С. Баркаган, 2000). Это связано с тем, что при последней удаляются аутоантитела только из циркулирующей крови, которые затем быстро заменяются тканевыми, что приводит к резкому возрастанию их содержания в плазме (П.А.Воробьев, 1997, 1998). ПА и ПС позволяют удалить из организма патологические элементы с целью коррекции клеточного, белкового, электролитного, коллоидного и водного баланса, снижают вязкость крови, улучшают микроциркуляцию, нормализуют тканевой метаболизм, функции иммунной системы. ПА и ПС необходимо проводить под контролем серологических реакций, гемостазиограммы, определения количества тромбоцитов. Плазмаферез обладает специфическими эффектами, среди которых следует отметить детоксикацию (элиминация экзо- и эндотоксинов, активация процессов биотрансформации промежуточных метаболитов, эндотоксинов бактерий до конечных продуктов), коррекцию реологических свойств крови (влияние на все звенья системы гемостаза: плазменное, клеточное, сосудистое), иммунокоррекцию (удаление АФЛА, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов), что дает возможность снизить активность аутоиммунного процесса, повысить чувствительность к эндогенным веществам и медикаментозным препаратам.

После проведения курса ПА изменяются функциональные свойства мембран клеток, в частности, повышается деформируемость и снижаются агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов, что особенно важно для больных с АФС ввиду наличия у большинства из них выраженной гиперкоагуляции. ПА может быть использован как в процессе подготовки к беременности, так и во время нее. ПА можно проводить в дискретном или непрерывном режиме с использованием в качестве плазмозамещающих растворов кристаллоидных, коллоидных и белковых препаратов. Применение ПА является эффективным методом лечения больных с АФС и может быть использован в комплексе с другими медикаментозными средствами. Особое значение ПА приобретает при тяжелых катастрофических формах АФС наряду с применением кортикостероидов, антикоагулянтов, антиагрегантов (L.R. Sammaritano, A.E. Gharavi, 1992).

Результаты, полученные авторами, свидетельствовали о благоприятном влиянии метода на исход беременности и нормализацию некоторых показателей гомеостаза пациенток. Применение ПА способствует нормализации реологических свойств крови, снижению гиперкоагуляции, дает возможность уменьшить дозу кортикостероидных препаратов и гепарина, что особенно важно при плохой их переносимости (Т.Н. Демина, С.В. Черных, С.А. Джемманова, 2001). Опыт А.А. Агаджановой (1999) по использованию прерывистого ПА для лечения больных АФС свидетельствует о нормализации гемостазиологических, иммунологических, биохимических параметров, детоксикационном эффекте, что дает основание использовать ПА для оптимизации терапии у пациенток с привычным невынашиванием.

Таким образом, при ведении пациенток, страдающих АФС вне беременности, необходимо: проведение антибактериальной, противовирусной, иммуномодулирующей терапии и нормализация показателей гемостаза. Терапию следует проводить под тщательным контролем активности аутоиммунного процесса (иммунологические и серологические тесты) и состояния системы свертывания крови. Одновременно проводят профилактику, диагностику и лечение возникающих нарушений.

**Планирование беременности** целесообразно только при отрицательных значениях серологических тестов и нормализации гемостазиограммы.

#### **Акушерская тактика во время беременности**

Необходимость лечения беременных пациенток определяется тем, что риск самопроизвольного прерывания беременности и гибель плода у женщин с АФС и выкидышами в анамнезе составляет 80 – 95% всех беременностей (М.Г. Геншевская, А.Д. Макацария, 2000; В.И. Кулаков и соавт., 1996; 2000; А.Д. Макацария и соавт., 2001). Своевременное и полноценное лечение этой группы женщин обеспечивает завершение беременности рождением здорового ребенка в 60 – 70% случаев (Э.Р. Норвитц., Д.О. Шордж., 2003).

Определяя тактику ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, участники научно-практической конференции “Невынашивание беременности и недоношенный ребенок” (Петрозаводск, 2002 г) в своей резолюции рекомендовали проводить обследование системы гемостаза, начиная с первого триместра, 2 – 3 раза в процессе беременности или чаще – по показаниям. Обследование должно включать определение маркеров тромбофилии для прогнозирования и профилактики таких осложнений, как гестоз, ЗВУР, ПОНРП, ТЭО.

**Курсы лечения АФС** проводят в сроки: 5 – 6, 10 – 12, 18 – 20 недель и 28 – 35 недель. Курс лечения состоит из стероидной (метод выбора) и иммуноглобулинотерапии, коррекции нарушений системы гемостаза, дополнительной терапии, профилактики ФПН.

**Стероидная терапия.** Однозначного отношения к необходимости назначения или о вреде кортикостероидной терапии во время беременности нет. По некоторым данным, стероидную терапию следует продолжать на протяжении всей беременности и 10 – 15 дней послеродового периода с последующей постепенной отменой (В.К. Чайка и соавт., 2000; В.М. Сидельникова, 2002).

Существует множество данных о неблагоприятном влиянии кортикостероидов на исход беременности при АФС. По мнению А.Д. Макацария и соавт. (2002), использование препаратов этой группы может быть оправдано только при лечении беременных с СКВ и другой аутоиммунной патологией, то есть только при некоторых вариантах вторичного АФС.

По данным многочисленных исследований, а также согласно последнему консенсусу по АФС (10-й Международный конгресс по АФС, 2002 г.), кортикостероиды не предотвращают повторную антенатальную гибель плода у женщин с АФС и не снижают риск развития тромботических ос-

ложнений. Более того, кортикостероиды обладают протромботическим эффектом, стимулируя активацию внутрисосудистого свертывания крови.

Даже при использовании меньших доз, чем требуется для подавления аутоиммунного процесса (0,3 – 0,8 мг/кг), с последовательным снижением дозы с середины второго триместра прием кортикостероидов связан с высоким риском для матери и плода. Этот риск состоит в развитии гипертензии, гестоза и преждевременных родов. Нарушение процессов коллагенообразования, присущее кортикостероидам, ведет к истончению околоплодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод. Риск развития восходящей инфекции на фоне подавленного длительного приемом кортикостероидов иммунитета многократно возрастает.

Длительный прием кортикостероидов во время беременности является фактором, ведущим к рождению детей со сниженной массой тела, нарушенной адаптацией в раннем неонатальном периоде, а также на более отдаленных этапах развития.

Согласно данным А.Д. Макацария и соавт. (2002), назначение кортикостероидов во время беременности на фоне АФС в 100% случаев сохраняется в крови признаки тромбофилии. В группе же пациенток, получавших только фраксипарин, количество акушерских осложнений было достоверно ниже, а если они и были, то только у пациенток, которым фраксипарин назначали на поздних сроках беременности (20 и более недель). Признаки тромбофилии накануне родоразрешения авторы наблюдали лишь в единичных случаях, что объясняется неадекватностью подобранной дозы фраксипарина.

**Иммуноглобулинотерапия.** Положительные эффекты получены в результате внутривенного капельного введения иммуноглобулина в комплексе с другими медикаментозными препаратами и на фоне иммуносупрессивной терапии. Комплексная терапия целесообразна для профилактики реактивации вирусной инфекции. Иммуноглобулинотерапию проводят на 7 – 8-й неделе, 24-й неделе и перед родами в дозе 25 мл через день (3 дозы). В.К. Чайка и соавт. (2000) предлагают вводить иммуноглобулин плацентарный – 4,5 мл 1 раз в день внутримышечно с интервалом 3 дня или интравенозный иммуноглобулин – 25,0 мл, предварительно растворив его в 150 мл физиологического раствора NaCl, капельно, 40 – 50 капель/мин, № 3 – 5.

По данным зарубежной литературы, применение иммуноглобулина во время беременности у больных с АФС может преследовать цель подавить собственную продукцию аутоантител в ответ на высокий уровень иммуноглобулинов в крови. В подобных случаях доза внутривенно вводимого иммуноглобулина должна быть высокой (500 мг на 1 кг массы тела). Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного С.В. Coulam с соавт. (1996), при ежемесячной монотерапии высокими дозами иммуноглобулина у больных с привычным невынашиванием беременности процент рождения живых доношенных детей был почти в 2 раза выше, чем у больных, получавших плацебо (соответственно 62 и 34%). По данным J.Spinnato et al., (1995) A.L.Clark et al.

(1999), комплексное использование малых доз аспирина, гепарина и внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/1 кг массы тела в течение двух дней каждого месяца беременности в сроки с 12 до 36 недель давало очень хорошие результаты. Механизм действия подобной терапии до конца не установлен. Обсуждается иммуномодулирующий эффект терапии высокими дозами иммуноглобулина, связанный со снижением синтеза аутоантител, блокадой Fc-рецепторов, подавлением В-клеточной активности, увеличением супрессорного влияния Т-лимфоцитов, редукцией активации компонентов комплемента, активности натуральных киллеров (А.А. Агаджанова, 1999).

Несмотря на достаточно большое количество данных о положительном воздействии иммуноглобулинотерапии на исходы беременности при АФС, имеются противники этого метода лечения. Своё мнение они мотивируют следующими аргументами:

- высокой стоимостью иммуноглобулина (стоимость лечения – от 7 до 14 тыс. дол. США);
- невозможностью использования в больших дозах иммуноглобулина российского производства ввиду возможных анафилактических реакций (В.М. Сидельникова, 2002);
- опасностью передачи вирусов при нарушении технологии приготовления препарата;
- наличии побочных эффектов в виде головной боли, тошноты, гипотензии;
- эффективность иммуноглобулинотерапии не намного превышает результаты от использования гепарина и аспирина (D.A. Clark, S. Daya, 1998; J.A. Hill, 1999).

**Коррекция нарушений системы гемостаза.** Противотромботическая терапия во время беременности патогенетически обоснована и имеет широкие показания. Это можно объяснить особенностями течения тромботического процесса во время беременности и после родов. В течении тромбозов во время беременности и в послеродовом (послеоперационном) периоде существуют некоторые отличия. Так, тромбозы беременных обладают склонностью к затяжному течению, вероятно, вследствие постоянного наличия факторов риска тромбоза, в то время как в послеродовом периоде они могут лизироваться в течение нескольких дней. Наличие тромбозов во время беременности предопределяет их рецидивирование в послеродовом периоде более чем в 50% случаев. Таким образом, назначение противотромботической терапии во время беременности показано с целью профилактики тромбофилических нарушений и тромбозмболии, лечения нарушений микроциркуляции при врожденных и приобретенных формах тромбофилии, для улучшения маточно-плацентарного кровообращения и профилактики послеродовых (послеоперационных) ТЭО.

Из прямых антикоагулянтов предпочтение следует отдавать назначению фраксипарина в дозе 0,3 – 0,6 мл/сут курсами по 5 – 12 дней в сроках 12 – 16, 20 – 24 и 34 – 36 недель беременности.

При назначении противотромботической терапии необходимо учитывать степень риска развития ТЭО во время беременности, родов, операции кесарева сечения и в послеродовом периоде. В зависимости от факторов риска она может быть различной.

**В группу “высокого риска”** должны быть включены пациентки с:

- генетической или приобретенной формами тромбофилии и одним случаем предшествующего ТГВ/ТЭЛА;
- повторными выкидышами в связи с АФС;
- тромбозами/ТЭЛА в течение настоящей беременности;
- беременные с искусственными клапанами сердца.

**В группу “низкого риска”** должны быть включены пациентки без тромботических осложнений в анамнезе, но с дополнительными факторами риска, к которым относятся:

- родоразрешение путем операции кесарева сечения;
- ожирение;
- длительный постельный режим или ограниченная подвижность;
- возраст более 30 лет.

**В группах “высокого риска”** возникновения ТЭО во время беременности на фоне АФС (сочетание АФС с другими врожденными формами тромбофилии, тромбозы в анамнезе, рецидивирующие тромбозы и др.) проведение антикоагулянтной профилактики показано на протяжении всей беременности, а также во время родов и в послеродовом периоде.

**В группах “низкого риска”** пациентки нуждаются в профилактике противотромботическими препаратами во время родов и послеродовом периоде не менее 5 дней, а также в наблюдении и гемостазиологическом мониторинге во время беременности.

При диагностике признаков хронического ДВС-синдрома (продукты деградации фибрина, растворимые комплексы мономера фибрина, комплексы тромбин–АТ-III), а также при снижении уровня АТ-III и РС патогенетически обоснованно раннее применение малых доз гепарина (по 5 000 ЕД 3 раза в сут подкожно). Возможно применение гепарина – по 10 000 ЕД в сут внутривенно капельно в 400 мл реополиглюкина. Длительность гепаринотерапии определяется степенью выраженности гемостазиологических нарушений. Многочисленными мультицентровыми исследованиями доказано, что применение малых доз гепарина снижает частоту нефатальной ТЭЛА.

Вместе с гепарином целесообразно назначение малых доз аспирина (80 – 100 мг/сут), что способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kutteh et al. (1997), эффект в результате применения аспирина совместно с гепарином у больных с АФС значительно выше, чем при монотерапии аспирином (соответственно 75 и 45% благоприятных исходов беременностей).

**Базисным терапевтическим средством** в профилактике ТЭО при АФС и для коррекции нарушений системы гемостаза является НМГ – фраксипарин. Фраксипарин назначают в дозах 0,3 – 0,6 мл (150 – 250 ICU/кг) в

зависимости от выраженности тромбофилии. С началом беременности беременным также показано назначение аспирина в дозе 75 – 100 мг.

Использование фраксипарина показано также при наличии комбинированных форм тромбофилии – АФС и генетические тромбофилии.

В клинических рекомендациях, основанных на доказательной медицине (2002), НМГ предлагается назначать один раз в сутки, а после 24 недель беременности дозу увеличить вдвое, как и беременным с массой тела более 75 кг.

Согласно нашему опыту и опыту многих других авторов (А.Я. Сенчук, 2001; А.Д. Макацария и соавт., 2002) по применению НМГ у беременных с высоким риском ТЭО, длительная тромбопрофилактика НМГ фраксипарином ни в одном случае не осложнялась повышенной кровоточивостью во время родов и послеродовом периоде. Фраксипарин применяли в профилактической дозе по 0,3 мл 1 раз в сутки подкожно и отменяли за сутки до операции кесарева сечения или с момента начала родовой деятельности.

В то же время при оперативном родоразрешении, в некоторых случаях, не исключается возможность повышенной кровоточивости. Вероятно, это связано с тем, что:

- во-первых, клинически довольно тяжело учесть потенцирующий эффект других препаратов, назначаемых накануне и во время операции (седативные препараты, низкомолекулярные декстраны и другие препараты, вводимые до и во время операции);
- во-вторых, не учитывается возможный эффект НМГ (особенно фраксипарина) на функцию тромбоцитов, которая на фоне длительной профилактики снижается, вероятно, как в результате снижения уровня образующегося тромбина, который является агонистом тромбоцитов, так и в результате усиления эффектов простаглицина;
- в-третьих, не выявляются подострые формы ДВС накануне и в процессе родов/кесарева сечения.

*Контроль гемостазиограммы целесообразно производить каждые 2 недели в первые 12 недель беременности и каждые 3 – 4 недели в течение всей беременности, во время подбора терапии – по показаниям (В.М. Сидельникова, В.В. Соснина, 2002).*

Накануне родов или операции кесарева сечения применение прямых антикоагулянтов нежелательно сочетать с лекарственными препаратами, потенцирующими их эффекты. К таким препаратам относятся спазмолитики, антиагреганты, декстраны, седативные средства.

Послеродовый и послеоперационный периоды являются наиболее опасными с точки зрения фатальных осложнений. По обобщенным данным мировой литературы, на послеродовый период приходится 61 – 72% материнской смертности. При этом первые сутки после родов/кесарева сечения являются периодом наиболее высокого риска, хотя риск сохраняется и в течение последующих 2 недель.

**Дополнительная терапия.** Коррекцию гемостазиологических нарушений проводят путем назначения антиагрегантов: мембраностабилизирую-

щие антиагреганты (низкомолекулярные декстраны), активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы (курантил, трентал, препараты никотиновой кислоты, спазмолитики) и ингибиторы простагландинсинтетазы (аспирин, индометацин).

Низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин, реомакродекс) образуют мономолекулярный слой на интиме и форменных элементах крови, снижают электростатическое притяжение. Снижают агрегационную способность тромбоцитов (через 2 ч после введения). Увеличивают ОЦК, снижают вязкость крови, инактивируют фибрин путем преципитации, усиливают фибринолитическую активность крови. При назначении в III триместре беременности значительно усиливают кровоток в плаценте (В.М. Сидельникова и соавт., 1999).

Активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы назначают в следующих дозировках: курантил – 75 – 150 мг ежедневно, трентал – 300 – 600 мг или теоникол – 0,045 мг/сут. Механизм действия курантила (дипиридамола) заключается в уменьшении агрегации тромбоцитов, улучшении микроциркуляции, торможении тромбообразования, нормализации гемостаза. Кроме того, он снижает общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление, улучшает снабжение миокарда кислородом, увеличивает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений. Курантил улучшает маточно-плацентарный кровоток, нормализует венозный отток, нормализует КОС – КОР, а это все вместе устраняет гипоксию плода (В.М. Сидельникова и соавт., 1999).

Из ингибиторов простагландинсинтетазы наибольшее распространение в акушерстве нашел аспирин в дозе 75 – 100 мг/сут, что обеспечивает торможение агрегации тромбоцитов, а также стимулирует продукцию эндогенного интерлейкина-3, являющегося важным фактором нормального развития плаценты. Ацетилсалициловая кислота ингибирует также фермент циклооксигеназу в каскадном синтезе простагландинов. Это меняет соотношение простагландин/тромбоксан  $A_2$  в сторону преобладания первого, что вызывает вазодилатацию (Э.Р. Норвиц, Д.О. Шордж, 2003).

Показан прием поливитаминов с микроэлементами (Матерна – 1 таблетка в сутки), фолиевой кислоты (4 мг) + вит. В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> пациенткам с мутацией МТНFR С 677Т, антиоксидантов и гепатопротекторов (хофитол – 2 таблетки 3 раза в день), полиненасыщенных жирных кислот.

**Профилактика СДР плода.** Терапию АФС следует проводить под контролем показателей состояния фетоплацентарного комплекса (гормоны – прогестерон, плацентарный лактоген, эстриол, ХГЧ, альфа-фетопротеин; УЗИ – определение показателей биофизического профиля плода (БПП), доплерометрия; кардиотокография (КТГ). Контроль за состоянием фетоплацентарной системы проводят как общедоступными клиническими и аппаратными, так и высокоинформативными методами. Особую ценность в данном случае имеет ультразвуковая доплерометрия, которую проводят с 24-й недели с интервалом 3 – 4 недели до родоразрешения. Допплеромет-



рия дает возможность своевременно диагностировать снижение фетоплацентарного кровотока и оценивать эффективность проводимой терапии.

Для лечения плацентарной недостаточности у пациенток с АФС используют внутривенное капельное введение растворов актовегина, эссенциале-форте, альвезина, хофитола, а также пероральный прием троксевазина, эссенциале, хофитола. Данные КТГ, БПП также позволяют оценить состояние плода и выбрать сроки и способы родоразрешения. Во время родов необходим тщательный кардиомониторный контроль в связи с наличием хронической гипоксии плода, а также повышенного риска ПОНРП, развития острой гипоксии плода.

Целесообразно проведение контроля состояния системы гемостаза непосредственно перед родами или в родах для предотвращения кровотечений в III периоде родов и раннем послеродовом периоде. Особое значение приобретает наблюдение за состоянием родильниц, так как риск развития ТЭО возрастает именно в послеродовом периоде. После родов контроль состояния системы гемостаза проводят на 3-и и 5-е сутки. При выраженной гиперкоагуляции необходим короткий курс гепаринотерапии (10 дней) по 10 000 – 15 000 ЕД/сут подкожно, назначение аспирина – до 100 мг/сут в течение месяца. Целесообразно и эффективно назначение НМГ – профилактические дозы фраксипарина.

С целью своевременной диагностики осложнений беременности и контроля эффективности лечения В.К. Чайка и соавт. (2000) предлагают следующую кратность обследования пациенток (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Характер и частота обследования беременных с АФС**

Необходимое обследование	Частота и сроки обследования
Активность ВА, АФЛА, АКЛА	1 раз в месяц
Гемостазиограмма	1 раз в месяц в I триместре 1 раз в 2 – 3 недели после 20 недель 1 раз в неделю после 35 – 36 недель 1 раз в неделю после родов
УЗИ плода (БПП, доплерометрия)	1 раз в триместр или чаще, в зависимости от необходимости
КТГ плода	После 30 недель 1 раз в 4 недели или чаще, в зависимости от необходимости
Гормоны фетоплацентарного комплекса (ХГ, плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол)	1 раз в 4 недели до 20 недель 1 раз в 3 недели и по показаниям после 20 недель

Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с АФС представляет собой сложную задачу. Тактика ведения беременности и методы родоразрешения представлены в табл. 4.6.

**Тактика ведения беременности и родов у пациенток с АФС**  
(по В.К. Чайке и соавт., 2000, в модификации)

Анамнестические и клиничко-лабораторные признаки	Тактика ведения беременности	Метод родоразрешения и ведение послеродового периода
Неосложненное течение беременности и нормальные показатели жизнедеятельности плода	Контроль показателей гемостазиограммы, иммунограммы, КТГ, УЗИ (БПП, доплерометрия), пролонгирование беременности до срока родов, комплексное лечение ФПН в критические сроки гестации (10 – 12 неделя, 18 – 20 недель, 28 – 30 недель, 35 – 37 недель)	Консервативное родоразрешение. Оперативное родоразрешение по акушерским показаниям. Риск развития тромбоза, контроль гемостазиограммы на 3-и и 5-е сутки после родов
При наличии отягощенного анамнеза, а также наличие во время настоящей беременности ЗВУР плода, прогрессирующей тяжелой преэклампсии, тромбозов сосудов, положительной пробы на ВА, АКЛА, АФЛА, отклонений в гемостазиограмме по типу ДВС-синдрома на фоне проводимой терапии	Досрочное родоразрешение после подготовки в течение 2 – 3 дней (СДР плода): антиагрегантная, антитромботическая терапия (НМГ)	Кесарево сечение. Очень высокий риск ТЭО: • ежедневный контроль гемостазиограммы • назначение НМГ • кортикостероидов • при необходимости ПА
"Катастрофический" АФС	Немедленное родоразрешение	Кесарево сечение. Продленная ИВЛ. Катастрофический риск ТЭО: • антикоагулянтная терапия • антиагрегантная терапия • кортикостероиды • ПА, ПС – обязательны • гемотрансфузия по показаниям

**"Катастрофическая" форма АФС**

"Катастрофическую" форму АФС (КАФС) выделяют при мультиорганном поражении (рецидивирующие тромбозы) и молниеносном течении синдрома (M.Hochfeld et al., 1994; K.Ichikawa, T.Koike, 1994). Термин КАФС предложен R.A.Asherman в 1992 г. вместо ранее известного "опустошающая невоспалительная васкулопатия" (S.Ingram et al., 1987). КАФС встречается в небольшом проценте (6,5%) случаев всех форм АФС. Эта форма

характеризуется внезапно возникающей и быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью. Начало заболевания связано чаще всего с воздействием провоцирующих факторов (инфекции или оперативные вмешательства). Отмечается клиника в виде острого респираторного дистресс-синдрома, нарушений мозгового и коронарного кровообращения, ступора, дезориентации, острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбоза крупных сосудов.

Существует ряд тяжелых патологических состояний, в основе которых может лежать КАФС: септический шок, HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

В настоящее время термин КАФС используется для обозначения крайней формы клинических проявлений АФС – полиорганной недостаточности.

**Для КАФС характерны:**

- *клинические* проявления вовлечения в патологический процесс множества органов в короткий период времени;
- *гистологические* проявления множественной окклюзии сосудов малого калибра (нарушение микроциркуляции, хотя иногда возможны тромбозы крупных сосудов);
- *серологически* подтвержденная циркуляция АФЛА, как правило, высокие титры и/или циркуляция ВА.

Патогенез КАФС на сегодняшний день не изучен. По существующей в настоящее время гипотезе, сочетание активирующих эндотелий факторов (цитокины, компоненты активированного комплемента и аутоантитела), способствуя повышению адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелия, вызывает образование "подготовительного" сигнала для развития КАФС. При этом некоторые медиаторы могут повышать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию и способствовать микротромбозу с локальным высвобождением токсических медиаторов, включая протеазы и кислородсодержащие свободные радикалы. Такое взаимодействие между активированными эндотелиальными клетками, нейтрофилами и тромбоцитами при наличии АФА способствует формированию диффузной микроваскулопатии, характерной для КАФС. Распространенная тромботическая васкулопатия, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений при КАФС, обусловленных поражением тканей, включая повышение проницаемости капиллярной стенки в легких (ОРДС), в мозгу ("острый церебральный дистресс-синдром"), дисфункцию миокарда и, возможно, синдром системного воспалительного ответа (SIRS – "systemic inflammatory response syndrome") с развитием мультиорганной недостаточности.

**Клиническая картина КАФС** во многом напоминает таковую при декомпенсированном ДВС-синдроме, сепсисе, септическом шоке. Более того, КАФС может сопровождать их, поэтому часто КАФС не диагностируется, из чего можно заключить, что истинная его частота значительно выше, чем принято считать на сегодняшний день.

КАФС развивается как у женщин, так и мужчин, и хотя у женщин в 2 раза чаще, течение и исход хуже у мужчин. Смертность от КАФС, несмотря на терапию, достигает почти 50%. Обычно смерть наступает от сердечной

или легочной недостаточности вследствие ОРДС или цереброваскулярных осложнений. Оптимальная терапия по-прежнему еще не разработана.

В результате тромботической микроваскулопатии возникает острая полиорганная недостаточность. Клинически эта форма АФС проявляется нарушениями ЦНС, включая ступор, дезориентацию, параличи, дыхательную и надпочечниковую недостаточность, инфаркты миокарда, пищеварительного канала, почек и т.д. Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Во многом клиническая картина напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях наблюдается реакция микроциркуляторного русла в виде стаза и микротромбозов, в периферической крови обнаруживается гипокоагуляция. Почти у 70% пациентов развивается тромбоцитопения (менее  $100 \cdot 10^9/\text{мл}$ ), у четверти – гемолитическая анемия. Одновременно с КАФС возможно развитие и ДВС-синдрома, о чем свидетельствует повышение уровней продуктов деградации фибрина/фибриногена и гипофибриногенемия у 27% пациентов. Частота ВА и АКЛА одинаково высока у пациентов с АФС и составляет около 95%.

**Принципы лечения КАФС** заключаются в проведении целого ряда мероприятий.

1. Устранение факторов, которые привели к возникновению КАФС, среди которых наибольшее значение имеют:

- инфекции – дыхательных путей, мочевого тракта, кожные, сепсис и др.;
- операция, травма, инвазивные процедуры;
- злокачественные опухоли;
- антикоагуляция ОАК (особенно при больших нагрузочных дозах);
- акушерские осложнения;
- обострение СКВ;
- оральные контрацептивы;
- неидентифицированные факторы.

2. Ранняя активизация и противотромботическая профилактика после операции или инвазивных процедур пациентов с АФС.

3. Профилактика и лечение тромботических проявлений, супрессия цитокинового “шторма” (кортикостероиды, цитостатики, плазмаферез, гемодиализ).

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, рациональной является терапия с использованием антикоагулянтов, а также предотвращение образования и циркуляции медиаторов (АФЛА, цитокины, продукты активации комплемента, антиэндотелиальные антитела и т.д.). Наиболее часто с этой целью используют антикоагулянты, иммунодепрессивные препараты – глюкокортикоиды или циклофосфамид, а также плазмаферез или внутривенное введение гаммаглобулина.

Заместительная терапия свежезамороженной плазмой необходима, в особенности при явных признаках ДВС и микроангиопатической гемолитической анемии. При этом одна из основных целей заместительной терапии – восполнение уровня естественных антикоагулянтов и в первую оче-

редь АТ-III. По мнению А.Д. Макацария и соавт. (2002), весьма эффективными должны быть и концентраты АТ-III и РС.

В большинстве случаев необходима интенсивная терапия и реанимационные мероприятия. Что касается антикоагулянтной терапии, то, по мнению А.Д. Макацария и соавт. (2002), предпочтительны НМГ (фраксипарин и фраксипарин форте), так как они:

- обеспечивают хороший антикоагулянтный эффект;
- в меньшей степени нуждаются в кофакторе (АТ-III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути;
- обеспечивают меньшую опасность развития гепарининдуцированной тромбофилии.

### **Профилактика ТЭО при тромбофилиях**

Профилактика ТЭО при тромбофилиях складывается из целого комплекса мероприятий, которые необходимо проводить до, во время беременности, в родах и послеродовом или послеоперационном периоде. Общие направления профилактики состоят в:

- определении группы риска по развитию ТЭО на основании данных анамнеза и факторов риска;
- лабораторной диагностике состояния системы гемостаза в I, II, III триместрах беременности с использованием только венозной крови для стандартизации показателей;
- обязательном соблюдении принципов неспецифической профилактики ТЭО;
- обязательном проведении мер специфической профилактики угрожающих состояний.

К группе риска по развитию ТЭО при тромбофилиях следует отнести пациенток, у которых:

- **в анамнезе отмечены случаи венозных и/или артериальных тромбозов:** эпизод идиопатического венозного (артериального) тромбоза без видимых факторов риска (травма, хирургическое вмешательство, злокачественное новообразование, длительная иммобилизация и пр.) в сочетании или без него с семейным тромбозомболическим анамнезом (1 – 2 случая во II поколении, чаще наследование по аутосомно-доминантному типу); ТЭО при приеме гормонов с заместительной или контрацептивной целью; эпизоды послеродовых и послеоперационных кровотечений; случаи венозного тромбоза у лиц моложе 50 лет; атипичная локализация венозных тромбозов (мезентериальные, каротидные, церебральные сосуды); мигрирующие тромбозы; ранние инфаркты и инсульты; проявления массивного венозного тромбозомболизма (ТЭЛА и др.), а также, что очень важно, рецидивирующие тромбозы; тромбозы мелких вен кожи с некрозом отдельных ее участков, возникающие спонтанно на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами;
- **отмечена акушерская патология** – наличие в анамнезе двух и более случаев замершей беременности (I, II триместр) или самопроизвольных абортов; повторные случаи антенатальной гибели плода (III триместр);

преждевременные роды; синдром ЗВУР; различные степени инфарктов плаценты и ПОНРП; беременность, осложненная тяжелой преэклампсией, эклампсией, HELLP-синдромом; случаи ранней неонатальной смертности новорожденных (на 1-е – 3-и сут – от синдрома дыхательных расстройств);

• **отмечено наличие сопутствующей патологии** – соматические нарушения: хронический тонзиллит и др.; хронические воспалительные гинекологические и урологические заболевания, не поддающиеся противовоспалительному лечению; вирусные и бактериальные инфекции – хроническая герпетическая и цитомегаловирусная, аденовирусная инфекции, микоплазмоз, краснуха, паротит; патология надпочечников и щитовидной железы (аутоиммунный тиреотоксический зоб, гипотиреоз); болезни крови – лимфогранулематоз, миеломная болезнь; поражения ЦНС – цереброваскулярная болезнь, эпилепсия, мигрень, хорея; диффузные заболевания соединительной ткани (ревматизм, псориаз, СКВ); ревматоидный артрит или артралгический синдром; хронический активный гепатит; болезнь Крона, неспецифический язвенный колит; поливалентная лекарственная и/или немедикаментозная аллергия, гемолитическая анемия; дерматологические нарушения – сетчатое ливедо, трофические язвы и некрозы кожи, чаще на нижних конечностях; тромбоцитопения ( $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

**Лабораторная диагностика.** Пациентки, определенные в группу риска по развитию тромбофилии, нуждаются в лабораторном обследовании для выявления АФЛА, ВА и определения АТ-III, РС, PS, и АЧТВ. Лабораторная диагностика состояния системы гемостаза дает возможность также выявить признаки тромбофилического состояния. При беременности к таким признакам следует относить:

- повышение ПТИ до 110 – 115%;
- сокращение показателей АЧТВ (норма 40 – 55 с);
- сокращение показателей АВР более чем на 15%;
- снижение активности АТ-III на 15 – 20%;
- повышенное содержание ПДФ;
- появление в крови растворимых комплексов мономеров фибрина;
- удлинение времени лизиса зуглобулинового сгустка более 330 мин;
- повышение индекса тромбодинамического потенциала тромбозластограммы выше 20 усл. ед.;
- уменьшение г+к тромбозластограммы до 12 мм и ниже.

*С клинической точки зрения для диагностики тромбофилий важным является комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволяет правильно оценить риск развития осложнений, своевременно провести профилактические мероприятия и назначить необходимую терапию.*

**Неспецифическая профилактика ТЭО при тромбофилиях** основывается на обязательном соблюдении целого ряда принципов.

1. Проведение скрининга на предмет выявления приобретенной или генетически обусловленной формы тромбофилии среди женщин, у которых в анамнезе имеются случаи раннего или позднего выкидыша, привыч-

ного невынашивания, антенатальной гибели плода, мертворождения, преждевременных родов с неонатальной гибелью плода, тяжелых гестозов, ПОНРП, тромбозов.

Большое значение в неспецифической профилактике ТЭО при тромбофилиях отводится планированию семьи и, в частности, грамотному назначению гормональной контрацепции. Большинство наших пациенток – это молодые женщины, которые еще не имеют отягощенного гинекологического и акушерского анамнеза (самопроизвольные аборт, привычное невынашивание и т.д.), поэтому при выборе метода контрацепции у них необходимо учитывать особенности семейного тромбофического анамнеза (D.A. Lane et al., 1996; J. Corand et al., 1990). При этом следует особое внимание обратить на наличие у отца, матери, братьев и сестер не только тромбозов и тромбоземболий, но и инфарктов, привычного невынашивания, тяжелых гестозов, ПОНРП и др. Обнаружение анамнеза, подозрительного на возможность тромбофилии, обуславливает необходимость скринингового обследования. Целесообразно определение маркеров тромбофилии – мономеров фибрина, комплексов ТАТ, Д-димера, а также агрегации тромбоцитов, определение АФЛА, а также уровня гомоцистеина в крови (H.N. Van Boren et al., 1996; J.S. Ginsberg et al., 1997).

2. Адекватное ведение беременности, родовое и предоперационное обследование и подготовка к родам или операции. В клинических рекомендациях, основанных на доказательной медицине (2002), указывается, что если до беременности развитие тромбозов глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА было связано с недостаточностью АТ-III, РС и PS, профилактику тромбозов следует назначать с 6-й недели беременности и продолжать ее в течение 3 мес после родов. Целесообразно также введение концентрата АТ-III во время родов. Если до беременности развитие тромбозов не было связано с наследственными тромбофилиями, профилактическое лечение начинают в сроке беременности 20 – 24 недели и прекращают через 6 – 12 недель после родов. Препаратом выбора является НМГ (фраксипарин), который назначают один раз в сутки и увеличивают дозу в два раза после 24 недель или у беременных с массой тела более 75 кг.

3. Выбор оптимального и максимально бережного метода родоразрешения:

- предпочтение следует отдавать родам через естественные родовые пути, так как операция увеличивает риск ТЭО в 10 – 15 раз;
- в случае имплантации кава-фильтра до или во время настоящей беременности возможны роды через естественные родовые пути;
- при наличии флотирующего тромбоза родоразрешение оперативное – кесарево сечение с последующим наложением механического шва на нижнюю полую вену.

4. Рациональное обезболивание родов и оперативных вмешательств.

5. Соответствующая хирургическая техника, минимальная травматизация тканей и сокращение продолжительности операции.

6. Соблюдение принципов органосохраняющей хирургии.
7. Профилактика кровотечений в родах, во время операции, а также в послеродовом и послеоперационном периодах.
8. Адекватная (по объему и качеству) инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ).
9. Активное ведение послеродового и послеоперационного периодов.
10. Профилактика послеродовых и послеоперационных воспалительных осложнений.
11. Использование эластической компрессии до, во время родов и в послеродовом, послеоперационном периодах.
12. Перевязка большой подкожной вены бедра в области сафенофеморального соустья в случае восходящего тромбофлебита большой подкожной вены.
13. Имплантация кава-фильтра или наложение механического шва на нижнюю полую вену в случае обнаружения при ангиографии флотирующего эмбола в глубоких венах нижних конечностей.

**Специфическая профилактика ТЭО при тромбофилиях**, обусловленных наследственностью или аутоиммунными причинами у женщин во время родов, после родов и в послеоперационном периоде, заключается в проведении ряда мероприятий (И.Ф. Фаткуллин, Д.М. Зубаиров, 2002).

*Ведение свежезамороженной плазмы* при дефиците физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы, что обусловлено содержанием в плазме как ингибиторов свертывания крови (АТ-III, РС), так и компонентов фибринолиза (плазминоген).

*Использование конкретного антикоагулянта или плазминогена* при точном установлении вида тромбофилии.

*Назначение один раз в сутки препаратов НМГ (фраксипарин)* для профилактики ТЭО или ретротромбозов, что обуславливает быстрое и продолжительное антитромботическое и антиагрегантное действие благодаря выраженной активности в отношении фактора Ха и слабой активности в отношении фактора Ia.

*Назначение комплексной антитромботической терапии.* Дифференцированную противотромботическую профилактику проводят в качестве базисной терапии, включающей НМГ, дезагреганты, вазопротекторы, неспецифические противовоспалительные средства, местную терапию в сочетании с витаминотерапией и антиоксидантной терапией и элементы неспецифической профилактики (эластическая компрессия) в случаях развития ТЭО или рецидивов венозного тромба.

При обнаружении гомозиготной формы мутации, сочетания различных дефектов гемостаза, циркуляции маркеров тромбинемии и фибринообразования (TAT, PF4, F1+2, D-dimer), при наличии тромбозов во время данной беременности рекомендуется назначение препарата из группы НМГ в лечебных дозах (фраксипарин подкожно 0,6 мл/сут) с последующим переходом на профилактические (фраксипарин подкожно по 0,3 мл/сут). Во всех остальных случаях при подтверждении диагноза тромбофилии рекомендуется назначение профилактических доз препарата из группы НМГ.



Обнаружение мутации МТНFR С667Т у пациенток с синдромом потери плода и/или ПОНРП и/или тяжелыми гестозами в анамнезе помимо препарата из группы НМГ обязательно дополнительно назначают фолиевую кислоту – 4 мг/сут, а также витамины группы В и антиоксидантную терапию.

Проведение противотромботической терапии предопределяет лабораторный контроль ее эффективности. Критериями эффективности противотромботической терапии служит нормализация уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, PF4, F1+2, D-dimer), числа тромбоцитов, агрегации тромбоцитов. Клиническими критериями является отсутствие тромботических эпизодов, развития гестоза, ПОНРП и признаков задержки внутриутробного развития плода по данным УЗИ, а также снижения кровотока в сосудах пуповины и матки по данным доплерометрии.

Пациентки, получавшие терапию фраксипарином в течение всей беременности, нуждаются в отмене препарата за сутки до предполагаемой операции кесарева сечения или с началом родовой деятельности. Этой категории женщин необходимо также лабораторно оценивать состояние системы гемостаза с целью выявления либо коагулопатии потребления, либо гипокоагуляции, обусловленной передозировкой фраксипарина, что способствует предупреждению интраоперационных геморрагических осложнений.

Возобновление профилактики ТЭО фраксипарином следует начать в послеоперационном или послеродовом периоде (через 6 – 8 ч) в дозах 0,3 – 0,6 мл/сут и продолжить в течение 10 – 14 сут.

*Накануне родов или кесарева сечения не следует сочетать тромбопрофилактику НМГ с препаратами, которые потенцируют эффекты фраксипарина (антиагреганты, декстраны, седативные средства, спазмолитики и др.), поскольку это может стать причиной геморрагических осложнений.*

Родильницам с сочетанными формами тромбофилии (АФС и врожденные формы тромбофилии или мультигенные формы) показана длительная противотромботическая профилактика фраксипарином в течение 3 недель с последующим переходом на длительное применение антивитамина К – варфарина в дозе, поддерживающей МНО в пределах 2,0 – 3,0.

Проведение ПА с последующим введением свежезамороженной плазмы и активатора плазминогена (стрептокиназы, урокиназы или активатора тканевого типа – ТРА, акталазы и др.) показано при тромбофилии, обусловленной избыточным количеством ингибиторов фибринолиза (антиплазмина или активатора плазминогена), аномалиями фибриногена (дисфибриногенемии) и дефицитом фактора XII (фактор Хагемана).

Учитывая высокую эффективность использования ПА для коррекции нарушений гомеостаза при врожденных и приобретенных формах тромбофилии, считаем необходимым более подробно остановиться на показаниях, противопоказаниях, методиках проведения и эффектах этого метода ферментной терапии.

**Плазмаферез** (от греч. "аферезис" – выведение, удаление) как метод аферентной терапии в настоящее время получил широкое применение в акушерско-гинекологической практике. Метод впервые был предложен в 1914 г. двумя независимыми друг от друга группами авторов: Юревичем и Розенбергом и Абелем с соавт. (США). В настоящее время плазмаферез используется при различных патологических состояниях в акушерстве и гинекологии – сепсисе, поздних гестозах (А.М. Абубакирова, И.И. Баранова, 1993), синдроме ДВС, экзогенных токсикозах, аутоиммунных заболеваниях, аллергических состояниях (М.К. Бахшиян и соавт., 2002), врожденных и приобретенных формах тромбофилии, хронических рецидивирующих сальпингоофоритах (Т.Д. Федорова, 1991), при рецидивирующих вирусных инфекциях во время беременности (С.Г. Цахилова, 1999), острой жировой дистрофии печени, HELLP-синдроме, резус-сенсбилизации.

Успешное использование ПА для лечения пациенток с тромбофилиями обусловлено тем, что, в отличие от других состояний, скорость образования антител при аутоиммунных процессах значительно ниже. Так, антитела к фосфолипидам накапливаются медленно, и одного курса плазмафереза достаточно, чтобы снять их патогенное действие практически на 3 мес.

Выделяют (В.М. Сидельникова, 2002) следующие лечебные эффекты плазмафереза: *специфические, неспецифические и дополнительные.*

**Специфические эффекты ПА** выражаются в:

- *детоксикации* – элиминация токсических субстанций, "деблокирование" естественных систем детоксикации, антиоксидантный эффект – экстракорпоральная биотрансформация токсических субстанций, активация процессов биотрансформации промежуточных метаболитов, эндотоксинов бактерий до конечных продуктов;
- *реокоррекции* – снижение вязкости крови, повышение деформируемости клеток крови, коррекция реологических свойств крови (влияние на все звенья системы гемостаза: плазменное, клеточное, сосудистое; снижение общего периферического сопротивления);
- *иммунокоррекции* – элиминация антигенов, антител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммунокомпетентных клеток, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов, "деблокирование" иммунной системы, изменение направленности иммунного ответа, что позволяет снизить активность аутоиммунного процесса;
- *повышении чувствительности к экзогенным и медикаментозным веществам;*
- *улучшении диффузионных процессов* – ускоряется диффузия метаболитов из органов и тканей.

**Неспецифические эффекты ПА** включают:

- гемодинамические реакции;
- перераспределение клеток крови;
- активацию эндокринной системы;
- стресс-реакции.

**Дополнительные эффекты** определяются воздействием инфузионных, трансфузионных и медикаментозных препаратов, необходимых для проведения процедуры ПА, что позволяет потенцировать лечебный эффект ПА наряду с нивелированием отрицательного воздействия этой процедуры.

**Модификации ПА:**

- **каскадная плазма-фильтрация** – выделение на первичном фильтре плазмы, из которой на вторичном фильтре удаляются высокомолекулярные субстанции (белки, липопротеиды, ЦИК);
- **LDL-аферез** – удаление атерогенных липопротеидов низкой плотности, холестерина, триглицеридов.

ПА может быть осуществлен прерывистым (дискретным) или гравитационным проточно-непрерывным способом.

**Прерывистый дискретный ПА.** Для его проведения необходимо следующее оснащение: рефрижераторные центрифуги «R-70», «R-80», «Juaп» (Франция), пластиковые мешки и контейнеры «Гемакон-500», «Гемакон-500/300» с цитратным консервантом – глюцир, аппараты фирмы «Гемонетик», «Дидеко», «Бакстер-450», ПФ-01.

**Техника проведения прерывистого ПА:**

1. Пункция локтевой вены.
2. Введение плазмозамещающих кристаллоидных и коллоидных растворов. Соотношение объема удаленной плазмы к объему плазмозамещающих растворов должно быть как минимум 1 : 1,2 – вне беременности, 1 : 2 – во время беременности. Целесообразно во II и III триместрах беременности в программу плазмозамещения вводить белковые препараты – 100 мл 10% раствора альбумина.
3. Эксфузия крови (400 – 500 мл) в пластиковые контейнеры типа «Гемакон-500/300».
4. Отделение форменных элементов крови от плазмы, осуществляемое в рефрижераторной центрифуге в мягких режимах центрифугирования при скорости 3500 – 5000 об/мин.
5. Отделение плазмы в мешок-спутник.
6. Реинфузия разведенных физиологическим раствором форменных элементов крови.

ПА целесообразно повторить 2 – 3 раза (за 1 сеанс удаляется 600 – 900 мл плазмы без учета гемоконсерванта) с последующим замещением объема физиологическим раствором или препаратами гидроксипропилированного крахмала. Курс лечения составляет от 3 до 7 сеансов ПА. Показаниями для повторного курса ПА являются ухудшение динамических показателей клинического и лабораторного обследования пациентки. Следует подчеркнуть, что этапный плазмаферез при аутоиммунных заболеваниях и обусловленных ими тромбофилиях не должен заменяться одно- и двухментной плазмозаменой (З.С. Баркаган, 2000). Это связано с тем, что при последней удаляются аутоантитела только из циркулирующей крови, которые затем быстро заменяются тканевыми, что приводит к резкому увеличению их содержания в плазме (П.А. Воробьев, 1997, 1998).

**Непрерывный ПА** предопределяет катетеризацию двух вен (одна – доступ для введения инфузионных сред, другая – для подключения к сепаратору крови). Кровь большой поступает в ротор центрифуги, в которой происходит ее разделение. По одним магистральям удаляется плазма, по другим – выводятся форменные элементы, которые смешиваются с плазмозамещающими растворами и через вторую вену возвращаются в кровеносное русло пациентки. При проведении процедуры для профилактики тромбообразования внутривенно вводят 5 – 10 тыс ЕД гепарина. Используются специальная система магистралей, собирательные сумки (контейнеры), антикоагулянтный раствор, содержащий цитрат натрия и декстрозу, кристаллоидные, коллоидные и белковые растворы.

При назначении ПА следует учитывать наличие абсолютных и относительных противопоказаний к использованию метода.

**К абсолютным противопоказаниям** для назначения ПА относятся:

- выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (отмечены случаи отека легких и острая сердечная недостаточность в ответ на введение больших объемов низкомолекулярных растворов);
- гипопротейнемия (общий белок – 55 г/л);
- анемия ( $Hb < 100$  г/л,  $Ht \leq 30\%$ );
- выраженная гипотония ( $АД \leq 80/40$  мм рт. ст.);
- гипокоагуляция;
- тромбоцитопения;
- терминальное состояние;
- иммунодефицитные состояния.

**К относительным противопоказаниям** для назначения ПА относятся:

- отсутствие доступа к венам;
- аллергические реакции на коллоидные и белковые препараты;
- исходная гипотония ( $АД \leq 90/50$  мм рт. ст.);
- флебиты периферических вен в стадии обострения.

**Возможные осложнения** при проведении ПА:

- коллаптоидные состояния, являющиеся, как правило следствием неадекватного плазмозамещения, особенно у больных с гипотонией. При возникновении коллапса удаление плазмы необходимо прекратить и провести инфузионную терапию кристаллоидными, коллоидными и белковыми препаратами;
- аллергические реакции на введение инфузионных сред. В подобных ситуациях введение растворов прекращают, показано использование антигистаминных препаратов и кортикостероидов;
- анемия и симптомы стенокардии. Необходим тщательный учет противопоказаний к проведению ПА у больных с анемией, в случае возникновения тяжелой анемии – введение свежезаготовленной эритромаcсы и назначение антианемических препаратов;
- нарушения электролитного состава крови (гипокальциемия, гипокалиемия), которые могут проявляться сердечной аритмией. Обязателен контроль уровней электролитов и коррекция возникших нарушений.

## 5. ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Варикозная болезнь** – это заболевание всей сосудистой системы организма, имеющее разнообразие клинические проявления. Варикозной болезнью страдает, согласно литературным данным, 20 – 25% взрослого населения, причем в 4 раза чаще этим заболеванием страдают женщины (М.Д. Василюк, М.Г. Шевчук, 1992; В.А. Харабериш и соавт., 1999). Чаще всего варикозное расширение вен проявляется в системе большой подкожной, реже – в системе малой подкожной вены и начинается с притоков ствола вены на голени. Относительно редким проявлением болезни является варикозное расширение вен вульвы и влагалища. Достаточно часто варикозной болезни подвержены вены, расположенные вокруг ануса (В.А. Харабериш и соавт., 1999). К варикозному расширению вен относятся также телеангиоэктазии, появляющиеся у беременных на коже лица, шеи, верхней половины тела, рук. После родов эти телеангиоэктазии постепенно проходят. Как вариант варикозного расширения вен следует рассматривать сетчатое расширение мелких подкожных вен ног, которое может сохраниться и после родов (Н.С. Бакшеев, 1970; М.М. Шехтман, 1999).

Варикозное расширение вен нижних конечностей встречается, по данным различных авторов, у 20 – 40% беременных женщин, причем более чем у половины из них оно впервые возникает во время беременности (М.М. Шехтман, 1999, Г.М.Бурдули, 2002). Это заболевание часто осложняется тромбозом и является одной из наиболее распространенных причин венозных ТЭО, частота которых колеблется от 38 до 50,8%, причем 70 – 90% из них возникает во время беременности. При этом смертность от ТЭО колеблется от 0,23 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет 2,8 – 9,2% (Я.Н. Ковальчук, З.З. Токова, 1997; О.В. Макаров и соавт., 1998; 1999; М.М. Шехтман, 1999, Б.М. Венцківський та співавт., 2003).

Венозный тромбоз и ТЭЛА у беременных встречаются в 5 – 6 раз чаще, чем у небеременных, а после родов – в 3 – 6 раз чаще, чем до родов (О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Л.А. Озолина, 1996; Н.В. Орджоникидзе, Б.Л. Гуртовой, 2000).

Варикозная болезнь часто осложняет течение беременности, родов и послеродового периода. Так, по данным ряда авторов (В.И. Кулаков и соавт., 1987; М.А. Репина, Е.А. Коньчева, Г.Ф. Сумская, 1991; В.П. Балуда, 1992; Г.М. Савельева, 1992; О.В. Макаров и соавт., 1995; М. Dulitzki, 1996; D.A. Grimes, 1994; Н.А.Омельченко, М.А. Шемякова, 2001; А.В.Мурашко, 2002), у беременных с заболеваниями вен высокая частота ранних и поздних гестозов (10 – 14%), ФПН (27%), гипоксии плода (10 – 27%), патологии пуповины (24 – 26%), несвоевременного излития околоплодных вод (22 – 24%), слабости родовых сил (15%), аномалий прикрепления плаценты (14%), ПОНРП (2%), кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах (8%), послеродового эндометрита (7%). Частота осложнений беременности значительно возрастает при варикозной болезни вен нижних конечностей в стадии декомпенсации (Н.В. Гайдай, 2002).

## 5.1. Морфофункциональные аспекты вен нижних конечностей и малого таза

### Эмбриологические данные

Венозная система собственно плода начинает формироваться с закладки кардинальных вен, которые четко дифференцируются с 4-й недели беременности (Т.В.Садлер, 2001; K.L. Moore, 1988). Передние кардинальные вены собирают кровь от краниальной части тела, задние – от остальной части эмбриона. Передние и задние вены, соединяясь, впадают в срединно расположенный синус простого сердца (рис. 5.1).



Рис.5.1. Развитие венозной системы на протяжении 5 – 8-й недели гестации

Таким образом, кардинальные вены формируют симметрическую систему оттока крови. Задние кардинальные вены связаны с мезонефросами, одновременно с которыми они и редуцируются. На 5 – 6-й неделе образуются дополнительные венозные магистрали: супракардинальные, обеспечивающие отток крови от туловища (они заменяют при этом функцию задних кардинальных вен); субкардинальные, отводящие кровь в основном от почек, и сакрокардинальные вены (W.J. Larsen, 1993). Последние обеспечивают отток крови от нижних конечностей. Между ними образуется анастомоз, который в дальнейшем превращается в левую общую подвздошную вену. Правая общая подвздошная вена образуется из ветви правой сакрокардинальной вены. Ствол правой сакрокардинальной вены образует сегмент нижней полой вены. Участки сакрокардинальных вен ниже анастомоза становятся

магистральными венами нижних конечностей и таза. Особенности эмбриогенеза и степень редукции различных отделов первичных венозных магистральных сосудов определяют полноценность развития и функциональные возможности анастомозов в венозной системе после рождения.

Лимфатическая система эмбриона развивается позже, чем кровеносная, и идентифицируется только на 5-й неделе гестации (Т.В.Садлер, 2001). Вначале образуются шесть первичных лимфатических образований – по два яремных и подвздошных мешка, ретроперитонеальный мешок и цистерна грудного протока, локализуемая дорсально. Наиболее существенными моментами в эмбриогенезе лимфатической системы является 6-я неделя гестации, когда яремные лимфатические мешки присоединяются к венам, и 3-я неделя развития, когда происходит соединение яремных мешков с другими развивающимися лимфатическими коллекторами. Подвздошные мешки, образующиеся в области места слияния подвздошных и задних кардинальных вен, принимают лимфу от нижних конечностей. В дальнейшем из первичных лимфатических мешков образуются грудной и правый лимфатический протоки.

Лимфатические сосуды соединяются между собой многочисленными анастомозами, число и расположение которых весьма вариабельно. Лимфатические сосуды характеризуются чередованием расширенных и суженных участков и имеют пальцевидные выпячивания стенок. Большинство сосудов имеют одно- или двухстворчатые клапаны, расположенные как по ходу сосуда, так и в местах их впадения в более крупные коллекторы (И.И.Бобрик и соавт., 1991). Благодаря наличию клапанов лимфа оттекает от тканей однонаправленно к центральным венам. К моменту рождения лимфатические сосуды имеют хорошо развитый клапанный аппарат, однако окончательное их формирование происходит в течение первых лет жизни.

**Морфологические особенности строения вен нижних конечностей и таза.** Венозная сосудистая система нижней конечности состоит из поверхностных вен, залегающих в подкожной жировой клетчатке, и глубоких сосудов, сопровождающих соответствующие артерии (Р.Д. Синельников, 1963). Структурные особенности строения стенок вен нижних конечностей обусловлены необходимостью обеспечения адекватного тока крови по направлению к сердцу противоположно силе гравитации.

**Анатомия вен нижних конечностей и таза.** Вены стопы являются наиболее дистальными емкостными сосудами системы нижней полой вены. Они образуют две сети – поверхностную и глубокую. Поверхностные сосуды состоят из кожной венозной подошвенной сети и кожной сети тыла стопы. Продолжением этих вен на голени являются большая и малая подкожные вены. Глубокая венозная система состоит из подошвенной и тыльной венозных дуг. Из тыльной глубокой дуги формируются передние большеберцовые вены, из подошвенной – задние большеберцовые вены. Поверхностные и глубокие венозные сосуды стопы связаны между собой многочисленными анастомозами (Р.Д. Синельников, 1963).

Венозная система голени, в свою очередь, состоит из поверхностных глубоких вен. Среди поверхностных сосудов выделяют большую и малую подкожные вены и бедренно-подколенную вену.

Большая подкожная вена проходит по переднему краю внутренней лодыжки, медиальному краю большеберцовой кости и в области коленного сустава сзади переходит на внутреннюю поверхность бедра. Малая подкожная вена проходит позади латеральной лодыжки, наружному краю ахиллова сухожилия и ложится на заднюю поверхность голени. Достигнув подколенной области, она проникает через глубокий листок фасции и впадает в подколенную вену или в большую подкожную вену или же заканчивается в качестве притока глубоких вен бедра. В верхней трети голени малая и большая подкожные вены образуют многочисленные анастомозы. Бедренно-подколенная вена является наиболее крупным сосудом, связывающим малую подкожную вену с большой подкожной веной бедра. Рефлюкс крови из большой подкожной вены может стать причиной варикозного расширения малой подкожной вены голени. Возможен также механизм, когда в результате клапанной недостаточности малой подкожной вены происходит варикозная трансформация бедренно-подколенной вены с вовлечением в процесс большой подкожной вены бедра.

Глубокая венозная система голени представлена тремя парами вен – передними и задними большеберцовыми и малоберцовыми. Задние большеберцовые вены, направляясь проксимально, принимают на своем пути ряд вен, в том числе и довольно крупные малоберцовые. В верхней трети голени задние большеберцовые вены сливаются с передними большеберцовыми венами и образуют подколенную вену. Последняя, проникнув в бедренно-подколенный канал, получает название бедренной вены. Роль подколенной вены в осуществлении оттока крови с периферии является наиболее значительной по сравнению с любыми другими венозными коллекторами, поскольку она является единственным крупным сосудом на этом участке. Окклюзия подколенной вены всегда приводит к развитию венозного застоя в сосудах голени и стопы (В.С. Савельев, 2001).

Роль поверхностных венозных сосудов голени в осуществлении оттока крови невелика. Окклюзия одной или даже обеих поверхностных вен не вызывает нарушений гемодинамики. Тромбоз сосудов глубокой венозной системы голени, напротив, приводит к значительным ее изменениям. Определяют выраженность клинических проявлений изменения преимущественно задних большеберцовых вен, которые и несут основную нагрузку в осуществлении оттока крови.

Поверхностные вены голени сообщаются с глубокими посредством перфорантных вен. Эти вены представлены тонкостенными сосудами, имеющими косой ход и проникающими из подкожной области под апоневроз. Перфорантные вены подразделяются на прямые и не прямые в зависимости от того, как соединяются глубокие и поверхностные вены – непосредственно или через мышечную вену. Большинство из этих вен имеют клапаны, предотвращающие ток крови из глубоких вен в поверхностные. В случае наличия



большого количества безклапанных перфорантных вен создаются условия для развития варикозных изменений как собственно перфорантных вен, так и поверхностных венозных сосудов. При варикозной болезни из перфорантных вен чаще всего поражаются вены Коккета, расположенные на внутренней поверхности нижней трети голени (В.С. Савельев, 2001).

Главным коллектором, собирающим кровь от нижней конечности, является бедренная вена, которая иногда бывает парной. Она проходит в отводящем канале и, проникнув под паховой связкой, переходит в наружную подвздошную вену (Р.Д. Синельников, 1963, Т.В. Садлер, 2001). Бедренную вену подразделяют на поверхностную, которая расположена более дистально, и общую, расположенную проксимальнее места впадения глубокой вены бедра. Самым дистальным из крупных притоков бедренной вены является глубокая вена бедра. Она впадает в бедренную вену на расстоянии 6 – 8 см ниже паховой связки. Дистальнее в бедренную вену впадают венозные сосуды небольшого диаметра, соответствующие мелким разветвлениям бедренной артерии, а также нижняя ветвь латеральной окружающей бедро вены.

Общая бедренная вена принимает большую подкожную вену, а также медиальную и латеральную окружающие бедро вены. Большая подкожная вена нижней конечности чаще всего одиночная, однако может быть представлена двумя или тремя стволами. Устье этой вены находится в области овальной ямки. Большая подкожная вена снабжена 5 – 10 парами клапанов. На всем протяжении в большую подкожную вену впадает множество притоков, собирающих кровь от нижней конечности, а также от наружных половых органов, передней брюшной стенки, ягодичной области. На своем пути бедренная вена принимает также ряд поверхностных подкожных вен, собирающих кровь из венозных сплетений передней поверхности бедра, подвздошной области и передней брюшной стенки. В бедренной вене имеется от 3 до 5 клапанов, расстояние между которыми составляет 2 – 7 см. Притоки бедренной вены широко анастомозируют с системой подвздошных вен, поэтому степень нарушения гемодинамики определяется состоянием и долевым участием этих соединений.

Непосредственным продолжением бедренной вены выше паховой связки является наружная подвздошная вена.

Венозная кровь от органов и тканей таза собирается в два венозных ствола: внутреннюю и наружную подвздошные вены, которые, соединяясь, образуют общую подвздошную вену. Слияние общих подвздошных вен дает начало нижней полой вене.

Внутренняя подвздошная вена является основным коллектором, собирающим кровь от стенок таза и тазовых органов. Соответственно ее притоки делятся на париетальные и висцеральные. Висцеральные притоки берут начало от висцеральных венозных сплетений вокруг тазовых органов. Венозные сплетения широко анастомозируют между собой, поэтому тромбоз внутренней подвздошной вены может вообще не давать признаков венозного застоя. Наружная подвздошная вена является основной магист-

ралью, отводящей кровь от нижней конечности, и не имеет большого количества притоков, потому обтурация этой вены приводит к выраженным нарушениям гемодинамики. Клапаны в наружной подвздошной вене представлены рудиментарными складками интимы, а во внутренней подвздошной вене вообще отсутствуют.

**Гистологические особенности венозного русла нижних конечностей.** В стенке вен различают три оболочки: внутреннюю (интиму), среднюю (медию) и наружную (адвентициальную). Вены имеют больший диаметр, а их стенка тоньше, чем соответствующих артерий (Э.Г. Улумбеков, 1998). Особенностью строения вен нижних конечностей является то, что они имеют клапаны, пропускающие кровь только к сердцу.

Внутренняя оболочка состоит из эндотелия, располагающегося на базальной мембране, снаружи от которой расположен субэндотелиальный слой, состоящий из рыхлой соединительной ткани и гладкомышечных волокон. Далее располагается внутренняя эластическая мембрана.

Средняя оболочка состоит в основном из гладкомышечных клеток, между ними располагаются преимущественно коллагеновые и в меньшей степени эластические волокна. Во внутренней части средней оболочки гладкомышечные клетки ориентированы продольно, а в наружной – циркулярно. Наиболее развита мышечная оболочка в поверхностных венах нижних конечностей. В этих сосудах циркулярный мышечный слой достигает максимальной толщины (В.Н. Ваньков, 1974). Располагаясь поверхностно, эти вены не поддерживаются давлением окружающих тканей так, как глубокие вены. Однако вследствие развитого мышечного слоя поверхностные вены успешно не только противостоят гидростатическому давлению, но и создают определенное давление, способствующее продвижению крови по направлению к сердцу.

Наружная оболочка вен – самая толстая из всех оболочек и состоит преимущественно из соединительной ткани с большим количеством коллагеновых волокон.

Венозные клапаны состоят из соединительной ткани и покрыты эндотелием. Вблизи их фиксированного края располагаются гладкомышечные клетки. По сути, клапаны являются складками интимы вен. Клапаны устроены так, что пропускают кровь только в одном направлении – к сердцу. Большинство клапанов вен имеют две створки, но в небольших по калибру венах может быть и одна створка. Центральным опорным слоем створки является соединительная ткань, содержащая коллагеновые волокна. Эластические же волокна располагаются на той стороне створки, которая обращена к просвету сосуда. Клапаны локализируются дистальнее мест впадения в магистральный сосуд более мелких вен – сразу же за ними. Проксимальнее места прикрепления створок клапана просвет вены всегда несколько расширен и образует карман. В силу этих анатомических особенностей в расширенных поверхностных венах отдельные выбухающие участки соответствуют местам расположения клапанов. Функция клапанов состоит в предотвращении обратного тока крови под действием силы гра-

витаии. Кроме этого, клапаны выполняют роль насоса при сдавливании вен окружающими мышцами и препятствуют при этом созданию давления, направленного в сторону капиллярного русла, из которого оттекает кровь в эти вены (Р.Д. Синельников, 1963, А. Хем, Д. Кормак, 1983).

Стенки вен снабжаются кровью через *vasa vasorum* – систему питающих сосудов, несущих богатую кислородом артериальную кровь. В результате того, что кровь в венах течет под низким давлением, *vasa vasorum* глубоко проникают в толщу стенки вен, достигая интимы, и не спадаются под влиянием давления в самой вене. Однако в условиях повышения давления в просвете вен наблюдается спадение просвета *vasa vasorum*, вследствие чего ткани испытывают гипоксическое воздействие. В результате развиваются деструктивные и склеротические процессы в стенках вен, что как раз имеет место при варикозной болезни.

Стенки вен обильно снабжены лимфатическими сосудами, которые в силу низкого давления в венах проникают вплоть до интимы (Р.Д. Синельников, 1963). При этом ультрафильтрат плазмы крови может составлять значительную часть содержимого лимфы. Перивенулярно лимфатические сосуды образуют густую сеть. При нарушении лимфообращения, когда повышается давление в системе лимфатических сосудов, наблюдается отек стенок вен; в межтучочном веществе повышается содержание белков, что способствует развитию альтеративных и склеротических процессов.

Расширение просвета вен нижних конечностей обусловлено или повышением давления в них вследствие нарушения оттока, или структурными изменениями стенок вен, когда они становятся недостаточно прочными и не выдерживают давления крови. По мере развития этого процесса клапаны вен становятся неполноценными – возможен ток крови в обратном направлении. В результате формируется порочный круг – сила гравитации оказывает еще более сильное воздействие на стенки вен, вызывая дальнейшее развитие в них структурных.

**Лимфатические сосуды нижних конечностей.** Лимфатические сосуды нижних конечностей делятся на поверхностные и глубокие.

Поверхностные лимфатические сосуды располагаются в дерме и подкожной жировой клетчатке. Глубина залегания и их взаимная ориентация изменяются в проксимальном направлении – на стопе и нижней трети голени лимфатические сосуды проходят выше подкожных вен, а на бедре они смещаются более глубоко, формируя три слоя, которые разделяются поверхностным и глубоким листками собственной фасции бедра. Впадают поверхностные лимфатические сосуды в две группы коллекторов – медиальный и заднелатеральный. Медиальный лимфатический коллектор сопровождает на всем протяжении большую подкожную вену. В области голени в этот коллектор впадает несколько крупных лимфатических сосудов, сопровождающих перфорантные вены Коккета (А. Хем, Д. Кормак, 1983, В.С. Савельев, 2001). От уровня коленного сустава и до паховой связки медиальный коллектор распадается на 4 – 6 лимфатических сосудов, часть из которых проходит спереди, а остальные сзади от большой под-

кожной вены. На бедре все сосуды, формирующие медиальный лимфатический коллектор, проходят снаружи от фасциальных структур, окружающую большую подкожную вену.

Заднелатеральный лимфатический коллектор сопровождает малую подкожную вену, собирает лимфу от латерального края стопы, дистального наружного отдела голени и впадает в подколенные лимфатические узлы. Глубокие лимфатические сосуды сопровождают соответствующие артерии стопы, голени и бедра. Глубокие лимфатические сосуды стопы и голени впадают в подколенные лимфатические узлы, откуда лимфа по глубоким коллекторам, сопровождающим бедренную артерию, выносится в глубокие паховые лимфатические узлы. От последних лимфа, оттекает сопровождающая наружную подвздошную артерию, к подвздошным лимфатическим узлам, от которых попадает в поясничный лимфатический проток.

## **5.2. Акушерские и гинекологические проблемы варикозной болезни**

**Этиология и патогенез.** Беременность – это идеальная модель для возникновения заболевания, поскольку еще L. Aschoff (1912, 1923) на основании собственных исследований и работ R. Virchow (1856) сделал вывод, что в образовании кровяного сгустка внутри сосуда участвуют три фактора: замедление тока крови (стаз), повреждение стенки сосуда (эндотелия) и изменения свойств крови (гемостаз). Достаточно подробно факторы риска возникновения варикозной болезни и ТЭО изложены нами в гл. 3 данного руководства.

***Этиопатогенетической основой варикозного расширения вен, тромбоза и флеботромбоза являются:***

***1. Физиологические перестройки организма женщины во время беременности:***

- повышение оттока крови от плацентарного отдела матки, особенно при локализации плаценты в нижних отделах матки, что перегружает внутреннюю и основную подвздошную вены и нарушает отток крови от нижних конечностей. При размещении плаценты в области дна и верхних ее отделах отток крови от плаценты равномерно распределяется на яичниковые вены, впадающие в нижнюю полую вену, вены широкой связки и маточные вены;
- прилив крови к тазовым органам и переполнение вен;
- повышение гидростатического давления в венозных сосудах нижних конечностей и замедление скорости кровотока (В.И.Кулаков и соавт., 1982);
- снижение тонуса стенок вен и их физиологическое расширение, что приводит к венозной клапанной недостаточности и рефлюксу крови в дистальные отделы конечностей;
- сдавливание маткой магистральных сосудов и повышение давления в венах нижних конечностей;
- изменения в эндокринной системе – постоянное и значительное увеличение содержания прогестерона и релаксина, которые, влияя на эластич-

ные волокна, снижают тонус гладкой мускулатуры сосудов и повышают эндотелиально-тканевую проходимость (в 2 – 2,5 раза), причем в 72% случаев проходимость увеличивается в направлении из сосудистого русла в ткани (С.О. Нааритс, 1961; В.А. Николаенкова, 1996);

- повышение способности крови к свёртыванию за счет увеличения концентрации фибриногена, повышения толерантности плазмы к гепарину, активности тромбопластина, увеличения протромбинового индекса, уменьшения свободного гепарина крови и сокращения времени рекальцификации.

## *2. Влияние неблагоприятных факторов:*

- длительное пребывание женщины в вертикальном положении во время беременности и после родов;

- конституциональные особенности организма, строение регионального венозного русла, ожирение;

- наследственная предрасположенность, связанная с наследованием нарушений эластичности венозной стенки, которая реализуется через гормональные воздействия на фоне венозной гипертензии (J.J. Bergan, 1995);

- экзогенные – травма, инфекция, хирургические вмешательства, акушерский травматизм и др.;

- эндогенные – экстрагенитальная патология и осложнения беременности (поздние гестозы, анемия, кровотечения и др.), которые вызывают гиперкоагуляцию и гормональные нарушения (В.И. Грищенко, К.В. Воронин, Л.Е. Туманова; 1996);

- экзо- и эндогенные повреждающие факторы, поражающие сосудистую стенку с последующим образованием комплексов антиген – антитело на эндотелии сосудов при сенсибилизации организма и аллергических реакциях. Вследствие этих реакций происходит нарушение коллагеновой структуры соединительной ткани, освобождаются сиаловые кислоты и снижается стойкость сосудистой стенки (Р.С. Колесникова, 1977);

- влияние лекарственных препаратов на стенки сосудов и гемостаз (сердечно-сосудистые, нейротропные, гормональные средства – длительный прием гормональных контрацептивов до беременности, подавление лактации эстрогенами, некоторые антибиотики, мочегонные, наркотические средства и др.);

- широкое использование внутривенных манипуляций, длительная катетеризация сосудов с введением гипертонических растворов.

**Клиника.** По данным О.М. Елисеева, М.М. Шехтмана (1997), жалобы беременные начинают предъявлять уже при переходе болезни в стадию декомпенсации: чувство тяжести в ногах и быстрая утомляемость, иногда парестезии, судороги в икрожных мышцах. После ночного отдыха эти явления, как правило, исчезают. Значительное расширение вен влагалища и вульвы вызывает чувство дискомфорта, но после родов варикоз при такой локализации практически исчезает.

В клиническом течении варикозной болезни Ф. Зукарелли (1990) предлагает выделять 3 стадии заболевания. Появление отеков на нижних ко-

нечность вечером и в предменструальный период является признаком функциональных расстройств (I стадия), связанных с нарушением проницаемости капилляров. В результате нарушения венозного оттока артерии как пораженной, так и здоровой конечности реагируют компенсаторным спазмом, направленным на уменьшение поступления крови в дистальные отделы конечностей. Спазм артерий ведет к гипоксии, ишемии, повреждению сосудистой стенки и нарушению ее проницаемости. В дальнейшем появляются боли, связанные с метаболическими нарушениями, прогрессирование отеков. Функциональные расстройства отмечаются у 30% беременных пациенток. Поздняя диагностика функциональных расстройств и отсутствие терапии ведет к прогрессированию заболевания и появлению первичного расширения вен (II стадия). II стадия заболевания отмечается у 34% пациенток. Проведение ортостатической пробы у беременных с расширением вен показало, что обычная функциональная нагрузка вызывает выраженные колебания притока крови к сердцу, что свидетельствует о системном нарушении регуляции кровообращения в эту стадию болезни (Р.С. Колесникова, 1977). III стадия (явное расширение вен) регистрируется у 36% обследованных, что свидетельствует о позднем обращении больных за медицинской помощью. Прогрессирование заболевания проявляется появлением отеков нижних конечностей после физической нагрузки, увеличением количества и размеров расширенных вен, возникновением трофических расстройств: пигментации, уплотнения кожи и клетчатки, появления язв (Д.Ф. Белоярцев, 1997).

На состоявшемся в Москве Советствии российских флебологов (2000 г.) была принята новая классификация варикозной болезни, в которой учтены: форма заболевания, степень хронической венозной недостаточности и осложнения, обусловленные заболеванием.

#### **Формы варикозной болезни:**

- 1) внутрикожный и подкожный сегментарный варикоз без патологического веновенозного сброса;
- 2) сегментарный варикоз с рефлюксом по поверхностным и/или перфорантным венам;
- 3) распространенный варикоз с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам;
- 4) варикозное расширение при наличии рефлюкса по глубоким венам.

#### **Степени хронической венозной недостаточности:**

0 – отсутствует;

I – синдром “тяжелых ног”, переходящий отек;

II – стойкий отек, гипер- или гипопигментация, липодерматосклероз, экзема;

III – венозная трофическая язва (открытая или зажившая).

**Осложнения:** кровотечение, тромбофлебит, трофическая язва (с указанием локализации и стадии раневого процесса).

Приведенная классификация позволяет клиницистам наглядно представить в диагнозе степень выраженности морфологических изменений венозного русла и последствия флебодинамических нарушений.

**Патологоанатомические изменения вен при варикозной болезни.**

Варикозно измененные вены нижних конечностей имеют извитой ход, неравномерно утолщены, узловаты, иногда их просвет заполнен плотными тромботическими массами. Чаще всего такие изменения возникают в поверхностных венах нижних конечностей (П.Ф. Калитиевский, 1987). При длительном течении варикозной болезни на коже, особенно голеней, образуются участки гиперпигментации, развивается дерматит, а иногда и трофические язвы.

При патогистологическом исследовании в расширенных венах наблюдается неравномерное утолщение стенок с участками атрофии и гипертрофии мышечного слоя и эластических мембран (см. цв. вкл., рис. III).

В зонах утолщения в средней оболочке возникает гиперплазия гладкомышечных клеток и фибротизация субинтимального пространства; в участках истончения, наоборот, отмечается уменьшение количества клеточных элементов и волокон как следствие действия повышенного внутрисосудистого давления. Прогрессирование болезни сопровождается развитием значительных склеротических изменений в стенках вен. Грубоволокнистая соединительная ткань замещает внутреннюю и наружную эластические мембраны и гладкомышечные клетки, способствуя деформации просвета сосудов, которые утрачивают способность к сокращению (эластофиброз). При длительном течении в стенках вен кроме неравномерного склерозирования наблюдается также незначительная лейкоцитарная инфильтрация.

При электронномикроскопическом исследовании стенок варикозно расширенных вен определяется деструкция эластических и образование коллагеновых волокон. Гладкомышечные клетки выявляются в субинтимальном пространстве, где верифицируется также процесс фибротизации. Наблюдается редукция сосудов микроциркуляторного русла, составляющего систему *vasa vasorum*. В эндотелиальных клетках отмечаются дистрофические изменения: отек, явления клазматоза, усиление процесса везикулообразования.

Структурные изменения возникают и в клапанном аппарате вен. В них развиваются склеротические процессы – вначале в зоне прикрепления клапана к стенке и в межкомиссуральной зоне, а в последующем и по всей толщине структуры. Коллагеновые волокна замещают эластические и гладкомышечные клетки. Клапаны деформируются, укорачиваются, их свободные края утолщаются и начинают провисать.

В табл. 5.1 приведены дифференциально-диагностические критерии варикозного синдрома, учет которых позволит практическим врачам в установлении правильного диагноза и выборе тактики ведения пациенток с варикозной и посттромбофлебитической болезнью, а также с врожденными венозными дисплазиями.

**Дифференциально-диагностические критерии  
варикозного синдрома**

Симптомы	Варикозная болезнь	Посттромбофлебитическая болезнь	Врожденные венозные дисплазии
Начало заболевания	Чаще в возрасте 20 – 40 лет	Чаще в возрасте 40 – 70 лет	С младенческого возраста
Варикозное расширение вен	Чаще в бассейне большой подкожной вены	Появляется через несколько месяцев от начала заболевания в бассейне большой и малой подкожных вен	Появляется в младенческом возрасте на латеральной поверхности бедра и голени
Варикоз над лобком и на передней брюшной стенке	Не встречается	Часто	Часто
Отек	Появляется через 10 – 15 лет после начала заболевания, локализуется в дистальных отделах конечности (стопа, голень). Возникает к вечеру, проходит после отдыха	Первый признак заболевания, чаще локализуется на бедре и голени. После ночного отдыха полностью не исчезает	Возможен в младенческом возрасте либо позже. Чаще локализуется в дистальных отделах, носит постоянный характер
Ощущение тяжести и распираания, боль в икроножных мышцах	Наблюдаются чаще через 3–5 лет от начала заболевания, усиливаются в статической позиции (стоя, сидя), во время ходьбы уменьшаются или исчезают	Возникают в первые недели заболевания, во время ходьбы могут усиливаться	Встречаются часто, возникают в юношеском или молодом возрасте
Трофические расстройства	Развиваются через 5–10 лет после появления варикозных вен, прогрессируют медленно, чаще локализируются в нижней трети голени на медиальной поверхности	Развиваются через 3 – 5 лет после начала заболевания, часто до появления варикозных вен, быстро прогрессируют. Нередко носят циркулярный характер	Встречаются редко, появляются после 30 лет, часто локализируются на латеральной поверхности голени
Врожденные пигментные пятна	Не встречаются	Не встречаются	Отмечаются более чем у 90% больных
Анатомо-морфологические изменения конечности	Не встречаются	Не встречаются	Пораженная конечность длиннее здоровой на 2 – 5 см, характерны акромегалия, гипертрихоз



**Диагностика.** При обследовании пациенток с варикозной болезнью необходимо:

- выявить наличие патологии венозной системы нижних конечностей;
- подтвердить рефлюкс по подкожным и перфорантным венам;
- оценить состояние глубоких вен (проходимость) и наличие рефлюкса;
- дифференцировать характер патологических изменений в венах (варикозная или посттромбофлебическая болезнь, артериовенозные свищи, врожденные аномалии венозной системы).

Установление правильного диагноза и выбор необходимых диагностических исследований зависят от результатов изучения следующих показателей.

**Анамнез и жалобы пациента.** Следует учитывать такие детали анамнеза: особенности трудовой деятельности (длительное пребывание в положении стоя или сидя), спортивную активность, сопутствующие заболевания, гормональную терапию (в том числе контрацепцию), особенности повседневной одежды (обтягивающие брюки, белье и др.), ношение корсетов. При сборе анамнеза особое внимание уделяют наличию предшествующих травм, иммобилизации в гипсе, длительного постельного режима и других состояний, которые могут сочетаться с латентно протекающим ТГВНК.

**Семейный анамнез** должен включать информацию о наличии у членов семьи варикозного расширения вен, ТЭО, трофических язв нижних конечностей и другой сосудистой патологии.

**Выявление признаков других заболеваний:**

- заболевания периферических артерий, признаками которых являются синдром перемежающейся хромоты и ишемические боли, усиливающиеся в положении лежа на спине и уменьшающиеся в положении сидя или стоя;
- болезни опорно-двигательного аппарата – остеохондроз, сколиоз, грыжа Шморля, артрозоартриты, тендовагиниты, миозиты, плоскостопие и др.;
- психосоматическая патология – ночные мышечные судороги не относятся к типичным симптомам варикозной болезни, но они иногда бывают у ряда пациентов с заболеваниями вен. Боль, локализующаяся по передней, задней и латеральной поверхностям бедер, чаще всего свидетельствует о поражении нервных стволов. Боль в коленном суставе, усиливающаяся при ходьбе и приседаниях, – типичный симптом артрита. Резкие или тянущие боли в паховой области могут быть обусловлены тазобедренным артрозоартритом или остеохондрозом поясничного отдела позвоночника с корешковым синдромом. Следует учесть возможность токсической или диабетической нейропатии. Ощущение покалывания и синдром "беспокойных ног" часто, но не всегда связаны с поражением вен. Например, ощущение жара и жжения в ногах и пальцах стоп может быть обусловлено эритремией или эритромегалией.

Наиболее характерным проявлением поражения венозной системы нижних конечностей является усталость в ногах после длительного пребывания в вертикальном положении. Эти симптомы обычно уменьшаются или полностью проходят после ходьбы, а также после придания ногам возвышенного положения.

**Осмотр** следует проводить при адекватном освещении и в положении пациентки стоя. При этом пациентка должна полностью освободить ноги и постоять неподвижно в течение нескольких минут, лучше всего на специальной подставке. Необходимо осмотреть обе нижние конечности (со всех сторон), а также паховые области, переднюю и боковые стенки живота. Наличие в этих областях варикозно расширенных вен является признаком окклюзии подвздошных вен или нижней полой вены.

Нужно оценить внешний вид конечности: цвет кожных покровов, наличие, локализацию и выраженность варикозного расширения внутрикожных (см. цв. вкл., рис. IV) и подкожных вен, телеангиозктазий, отека, гиперпигментации и индурации кожи голени. Следует обращать внимание на наличие расширенных внутрикожных и подкожных вен, признаков варикозного поражения стволов большой и малой подкожных вен, отека и трофических нарушений кожи голени (см. цв. вкл., рис. V и VI).

**Пальпация** позволяет обнаружить дефекты в фасции, соответствующие выходу недостаточных перфорантных вен, выявить признаки перенесенного тромбоза и определить границу зоны индуративного целлюлита. ПеркуSSIONная проба позволяет иногда диагностировать клапанную недостаточность магистральных подкожных вен. Всегда необходимо определять пульсацию на артериях стоп.

**Диагностические пробы.** Поскольку в основе варикозной болезни лежит патология венозного клапанного аппарата, целесообразно проверить ряд симптомов и провести функциональные пробы, которые помогут уточнить состояние основных поверхностных, глубоких и перфорантных вен.

**Проба Троянова – Тренделенбурга** позволяет диагностировать клапанную недостаточность большой подкожной вены бедра и перфорантных вен. При ее проведении больного укладывают на спину, приподнимают ногу под углом 45 – 60 градусов, чтобы опорожнились подкожные вены. В верхней трети бедра накладывают резиновый жгут и просят пациентку принять вертикальное положение. Оценку результатов пробы производят до и после снятия жгута. Результаты пробы:

- заполнение подкожных вен после снятия жгута происходит медленно, в течение 30 с и более, что свидетельствует о нормальной функции клапанного аппарата;
- заполнение подкожных вен после снятия жгута происходит в течение нескольких секунд током крови сверху вниз, что свидетельствует о недостаточности клапанов большой подкожной вены;
- заполнение подкожных вен происходит в течение нескольких секунд до снятия жгута. После снятия жгута кровенаполнение подкожных вен не увеличивается, что свидетельствует о клапанной недостаточности перфорантных вен;
- подкожные вены быстро заполняются до снятия жгута. После снятия жгута кровенаполнение большой подкожной вены возрастает. В этом случае имеет место сочетанная недостаточность клапанов большой подкожной и перфорантной вен.

*Проба Пратта* позволяет определить несостоятельность перфорантных вен и их локализацию. В положении лежа на поднятую под углом 45 – 60 градусов ногу больного накладывают первый эластический бинт от стопы до верхней трети бедра. Выше большую подкожную вену пережимают резиновым жгутом, предотвращающим ретроградный сброс крови через недостаточный остиальный клапан. Больного переводят в вертикальное положение и тотчас ниже жгута накладывают второй эластический бинт. Производят эластическое бинтование конечности сверху вниз по мере того, как виток за витком снимается первый бинт. При этом между бинтами оставляют промежуток 5 – 10 см, в котором отмечают появление напряженных варикозных вен, поскольку в этом случае исключена возможность их заполнения как из вышележащих, так и из дистальных отделов. Этот признак варикозных вен свидетельствует о недостаточности перфорантных вен.

*Трехжгутовая проба Шейниса* позволяет выделить несостоятельные перфорантные вены и их локализацию.

При проведении различных физикальных методов обследования венозной системы (пробы Троянова – Тренделенбурга, Дельбе – Пертеса, Пратта, Гаккенбруха и др.) частота ложноположительных или ложноотрицательных результатов достигает 60%. В связи с этим современная диагностика варикозной болезни должна базироваться на данных специальных инструментальных методов исследования.

**Комплексное УЗИ.** Для УЗИ используются датчики секторного сканирования с частотой ультразвука 5, 7,5 и 10 МГц. Эти частоты являются оптимальными для получения хорошего ультразвукового изображения поверхностных вен нижних конечностей. Датчики позволяют также одновременно производить доплерографию и оценивать состояние кровотока в сосуде.

**Ультразвуковая доплерография.** Этот вид обследования нужно проводить всем пациентам с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Метод позволяет быстро и достоверно оценить проходимость магистральных вен, а также выявить большинство патологических веновенозных рефлюксов. Возможности метода ограничены при несостоятельности глубоких и перфорантных вен.

На протяжении всего исследования данные сканирования и доплерографии следует дополнять диагностическими пробами (компрессионной и пробой Вальсальвы).

Дополнительное измерение лодыжечно-плечевого индекса позволяет обнаружить сопутствующую артериальную недостаточность и корректировать лечебную тактику.

**Дуплексное сканирование.** Метод считается самым информативным. Он позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии подкожных, глубоких и перфорантных вен. Дуплексное сканирование с цветовым исследованием потоков крови дает возможность провести картирование подкожных и перфорантных вен, проконтролировать результаты лече-

ния. Проведение такого исследования необходимо во всех случаях выраженных трофических расстройств, при рецидивах заболевания, наличии данных ультразвуковой доплерографии, свидетельствующих о поражении глубоких вен.

Для получения комплексной патофизиологической информации и осуществления мониторинга могут быть использованы различные варианты плетизмографии (фотоплетизмография, воздушная и окклюзионная плетизмография), флеботонометрия и др. Применение ультразвуковых методов оценки состояния венозной системы нижних конечностей позволяет не производить рентгеноконтрастную флебографию при обследовании пациентов с варикозной болезнью.

Комплексное УЗИ обладает высокой информативностью и точностью, неинвазивно, быстро выполнимо, безвредно для матери и плода. Поэтому его нужно проводить всем беременным с варикозом и тромбофлебитом поверхностных вен с целью диагностики и определения необходимых профилактических и лечебных мероприятий.

**Исследование состояния системы гемостаза** у беременных с варикозной болезнью должно в первую очередь включать изучение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов. При затруднении с его проведением можно косвенно судить о функции тромбоцитов по длительности кровотечения и ретракции. Необходимо определение факторов протромбинового комплекса, фибриногена, особенно определение АТ-III и фибринолитической активности крови. Анализ результатов гемостазиологического скрининга у беременных позволяет выделить их минимальный набор (М.А. Репина и соавт., 1991), достаточно информативный для оценки системы гемостаза.

### **Алгоритм исследования гемостаза у беременных**

#### **I. Сосудисто-тромбоцитарное звено:**

- 1). длительность кровотечения (норма 80 – 100 с);
- 2). ретракция сгустка (норма 38 – 43%);
- 3). число тромбоцитов (норма  $(250 - 400) \cdot 10^9/\text{л}$ ). При нарушении 1) и 2) исследовать агрегацию тромбоцитов:
  - с АДФ (норма 90 – 110%);
  - с ристомицином (норма 90 – 110%);
  - с коллагеном (норма 90 – 110%).

#### **II. Коагуляционное звено:**

- 1). время свертывания по Ли-Уайту (норма 5 – 7 мин);
- 2). время рекальцификации (норма 100 – 110 с);
- 3). протромбиновый индекс (норма 90 – 110%);
- 4). концентрация фибриногена (норма 3,5 – 4,5 г/л). При нарушении 1), 2), 3) исследовать:
  - активность фактора VIII (норма 100 – 120%);
  - активность фактора V (норма 100 – 120%);
  - активность фактора VII (норма 100 – 120%).

**III. Антикоагулянтная и фибринолитическая системы:**

- 1). толерантность плазмы к гепарину (норма 3 – 4 мин);
- 2). АТ-III (норма 90 – 110%);
- 3). фибринолитическая активность (норма 8 – 12%). При нарушении 1), 2), 3) исследовать:
  - гепарин по Сирмаи (норма 9 – 10 с);
  - индекс коагуляции (норма 1,0 – 1,1);
  - лизис зуглобулинов (норма 22 – 26 мин);
  - ПДФ;
  - этаноловый тест (в норме отрицательный);
  - фибриноген В (в норме отрицательный).

**Ведение беременности и родов  
при варикозной болезни вен нижних конечностей**

Особенности ведения беременности при варикозной болезни вен нижних конечностей, вопросы прогнозирования, определение групп и степеней риска ТЭО, а также профилактика ТЭО изложены в гл. 9 и 10 настоящей монографии. В гл. 11 изложен материал по фитотерапии варикозной болезни и ее осложнений. Тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при варикозном расширении вен вульвы, влагалища и малого таза приведены в гл. 6.

В отношении беременных с варикозной болезнью во время родов должны быть предприняты все необходимые меры для предупреждения прогрессирования заболевания и развития ТЭО.

Врач, ведущий роды у пациентки с варикозной болезнью, не должен забывать, что в конце III триместра возрастает физиологическая гиперкоагуляция и снижается фибринолиз, т.е. в системе гемостаза возникает состояние неустойчивого равновесия между свертывающей и фибринолитической ее сторонами. В то же время любые, в том числе и физиологические, роды сопровождаются усугублением венозного стаза и повреждением сосудов, т.е. наблюдаются все компоненты классической триады Вирхова.

Только проведенное во время беременности клинико-лабораторное обследование и эффективность профилактических мероприятий дает возможность при составлении плана ведения родов ориентироваться в основном на акушерскую ситуацию. При наличии у пациенток других осложнений беременности (поздний гестоз, анемия и особенно их длительное течение, угроза преждевременных родов и т. п.) необходимо проведение адекватной терапии, так как данные осложнения беременности могут усугубить имеющиеся нарушения в системе гемостаза (О.В. Макаров и соавт., 1996).

Патологическое течение родов (затяжные, болезненные, связанные с патологической потерей крови, травматизмом матери, акушерскими операциями) является частой причиной прогрессирования тромботического процесса. В этой ситуации особенно важно бережное, с тщательным обезболиванием, ведение родов (Б.М. Венціківський та співавт., 2003).

В **первом периоде родов** роженицам следует проводить эластическое бинтование обеих нижних конечностей для уменьшения венозного застоя и предупреждения рефлюкса крови по венам во время схваток и потуг.

Во *втором-третьем периодах родов* целесообразно в качестве дезагрегантной терапии использовать внутривенное капельное введение 400 мл реополиглюкина.

**Ведение послеродового периода.** В послеродовом периоде пациенткам следует продолжить эластическую компрессию обеих нижних конечностей с целью улучшения венозного оттока и предупреждения застоя крови в поверхностных венах. Кроме того, рекомендуется раннее вставание и лечебная физкультура, в положении лежа нужно обеспечить возвышенное положение нижних конечностей, что способствует улучшению венозной циркуляции.

Всем роженицам с варикозной болезнью необходимо ежедневно осматривать обе нижние конечности, пальпировать подкожные вены, проверять симптомы Хоманса, а также проводить пробы Ловенберга и Мозеса.

**Проба Ловенберга (1954)** состоит в наложении манжеты для измерения АД на проксимальную часть голени и создание в ней давления 140 – 150 мм рт.ст. В случае наличия тромбоза глубоких вен голени пациентка испытывает ощущение тяжести и чувство распирания или боли в икроножных мышцах уже при давлении ниже, чем указано, или меньше, чем на здоровой ноге.

**Симптом Хоманса (1939).** При разогнутой ноге и максимальной сгибании стопы отмечается боль. Специфичность симптома неоднозначна, поскольку боль в данном положении может быть при артритах, разрывах и ушибах мышц, миозитах, радикулитах и т.д.

**Проба Мозеса.** Икроножная мышца охватывается и сжимается кистью исследователя, а затем глубоко пальпируется II – IV пальцами по ходу сосудистого пучка голени. При наличии тромбоза во втором случае боли более интенсивны.

На 3 – 4-й день после родов целесообразно провести комплексное УЗИ сосудов нижних конечностей.

Мы не оговорились, утверждая что в послеродовом периоде нижние конечности нужно осматривать всем роженицам, в том числе и женщинам без жалоб и видимых признаков варикозной болезни во время беременности. Это связано с тем, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей может возникнуть в послеродовом периоде "без видимых на то причин".

Клиническими проявлениями тромбоза в послеродовом периоде являются жалобы роженицы на внезапно возникшие отеки нижних конечностей, их болезненность и гипертермию. Распространенность и выраженность отека зависит от уровня тромбоза (голень, бедро). При таком отеке кожа на конечностях становится почти белой, гладкой, блестящей, плотной, как хорошо натянутый барабан. Описанная клиника тромбоза глубоких вен носит название *PHLEGMASIA ALBA DOLENS*, или *молочный отек*. Название "молочный", по-видимому, связано с его белым цветом и возникновением у недавно родивших женщин.

Одним из клинических проявлений тромбоза глубоких вен в послеродовом периоде может быть *синий отек*. Это более тяжелое осложнение, которое проявляется отеком нижней конечности, начинающемся снизу. Кожа на конечности становится блестящей и иссиня-черной. Подобная клини-

ка обусловлена застоем крови, гипоксией тканей. Конечность становится холодной на ощупь. При отсутствии своевременного адекватного лечения на коже образуются волдыри и трофические язвы. Печальным финалом описанной клиники может стать гангрена.

Родильницам с высоким риском рецидива заболевания, а также перенесшим оперативное родоразрешение, следует продолжить эластическую компрессию и возвышенное положение нижних конечностей. Через 6 ч после родов назначают антикоагулянтную терапию – гепарин подкожно по 5000 – 10000 ЕД каждые 8 ч. Дозу гепарина подбирают индивидуально, с учетом показателей тромбозластограммы и коагулограммы. Гепаринотерапию продолжают в течение 7 дней с переходом на антикоагулянты непрямого действия (фенилин) по общепринятой схеме. При назначении фенилина для подбора адекватной дозы и контроля необходимо ежедневно определять индекс протромбина, через день проводить общий анализ мочи.

Эффективным методом профилактики ТЭО в послеродовом периоде является назначение НМГ. Они должны назначаться в профилактических дозах (см. табл. 10.11) родильницам с высоким риском рецидива заболевания, а также после оперативного родоразрешения.

Таким образом, наличие варикозной болезни во время беременности значительно увеличивает риск акушерских кровотечений и ТЭО, а также прогрессирования заболевания в родах и послеродовом периоде. Вместе с тем адекватная профилактика позволяет предупредить возникновение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА и дает возможность вести роды, ориентируясь в основном на акушерскую ситуацию. Ведение послеродового периода определяется активностью тромботического процесса к моменту начала родов и методом родоразрешения; родильницам с высоким риском рецидива заболевания следует назначить дезагрегантную, а перенесшим акушерские операции – антикоагулянтную терапию.

Использование вышеизложенной диагностической, профилактической и лечебной тактики у беременных с варикозной болезнью позволяет существенно улучшить результаты течения беременности и родоразрешения этого контингента больных, сохранить здоровье женщин и их новорожденных (Б.М.Венцківський та співавт., 2003).

### **Рекомендации**

**при выписке из акушерского или гинекологического отделения**

**После выписки из стационара всем пациенткам следует рекомендовать:**

- обязательное диспансерное наблюдение хирурга поликлиники или хирурга-флеболога;
- уменьшение физических нагрузок и длительного пребывания в вынужденном положении, периодическое, по 20 – 30 мин, 2 – 3 раза в сутки, пребывание в горизонтальном положении с приподнятыми ногами;
- эластическая компрессия нижних конечностей (эластические бинты, гольфы, чулки, колготки);

- соблюдение диеты – обогащение рациона витаминами, клетчаткой, кисломолочными продуктами. Для предотвращения и профилактики запоров увеличить потребление растительных масел: подсолнечного, оливкового, кукурузного как в составе блюд, так и отдельно по – 1 ст. ложке 2 – 3 раза в день;
- ношение ортопедической обуви, особенно при выявлении признаков плоскостопия, на каблучке не выше 3 – 4 см;
- ЛФК, самомассаж, ходьба по лестнице, водолечение (обтирания, ножные и общие ванны, бассейн и т.д.);
- исключение тепловых процедур – баня, длительные солнечные инсоляции;
- санаторно-курортное лечение – показано при хронической венозной недостаточности, для послеоперационной реабилитации (курорты с сероводородными, радоновыми, азотными, кремнистыми водами: Азовское побережье (Бердянск, Седово), Анапа, Гагра, Геленджик, Друскининкай, Красный Лиман, Крым (Мисхор, Саки, Феодосия, Ялта), Одесса (Аркадия, Большой фонтан), Славянск, Сочи, Хмельник;
- планирование семьи – последующие беременности не ранее чем через 3 года после перенесенного в родах или леченного оперативным путем тромбоза.

### **5.3. Осложнения варикозной болезни вен нижних конечностей**

#### **Острый поверхностный тромбоз**

По данным М.М. Шехтмана (2001), тромбозы развиваются у 0,5 – 1% родильниц. Чаще всего их возникновению предшествуют различные осложнения родов: затяжные роды, длительный безводный период, большое количество вагинальных исследований в родах, патология отделения последа и ручное обследование стенок полости матки, массивная кровопотеря и травмы родовых путей образованием гематом, оперативные вмешательства, развитие эндометрита в родах.

Ятрогенный тромбоз возникает вследствие проведения медицинских манипуляций – внутривенных введений препаратов или длительного нахождения в вене катетера.

**Клиническая картина** тромбоза поверхностных вен характеризуется наличием гиперемии кожи, уплотнением и болезненностью по ходу подкожной вены, локальной гипертермией. Стертая картина во время осмотра и пальпации наблюдается у пациенток с ожирением. Общее состояние пациенток удовлетворительное, температура тела чаще субфебрильная, у многих больных наблюдается ступенеобразное нарастание пульса (симптом Малера), в крови – незначительные изменения или умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. СОЭ несколько повышена.

**Патанатомия.** При патогистологическом исследовании наблюдается воспалительная инфильтрация стенки вены и периваскулярной соединительной ткани с отеком стенки (см. цв. вкл., рис. VII).



Тромботические массы имеют пестрый вид – участки белого тромба, который состоит из фибрина и лейкоцитов, чередуются с участками красного тромба, который содержит преимущественно эритроциты. Воспалительная инфильтрация распространяется на пристеночные тромботические массы. При асептическом воспалении наблюдается довольно быстрая организация тромботических масс и тромбоэмболические осложнения возникают относительно редко.

**Диагностика** острого поверхностного тромбофлебита обычно несложна. Трудности могут возникнуть при выраженной подкожной клетчатке у больных, так как в этих случаях не всегда удается пальпировать болезненный плотный тяж тромбированной вены и, кроме того, при восходящей форме заболевания, когда истинная протяженность тромбоза не соответствует определяемой клинически. Обычно тромбофлебит развивается раньше, чем появляются воспалительные изменения на коже и в стенке вены, и распространяется значительно проксимальнее клинически определяемой границы поражения. По данным В.С. Савельева и соавт. (2000), у 30% больных протяженность клинически не определяемого бессимптомного тромбоза может составлять от 5 до 30 см, т. е. при определении по клиническим данным уровня тромбоза на границе средней и верхней трети бедра на самом деле тромб может достигать устья большой подкожной вены и распространяться на бедренную вену. Такой сафенофеморальный тромбоз, протекая бессимптомно, крайне опасен из-за возможности развития эмболии. При распространении тромботического процесса на глубокие магистральные вены наряду с общими клиническими проявлениями острого тромбофлебита развивается картина нарушения оттока из глубоких вен. Конечность увеличивается в объеме, появляется синюшность кожи, даже при кратковременном опускании конечности возникает распирающая боль.

По данным Е.Г. Яблокова и соавт. (1993 г.), одновременно с поверхностным тромбофлебитом у 10 – 12% больных наблюдается тромбоз глубоких вен, причем в  $\frac{2}{3}$  случаев он является следствием распространения тромбоза на бедренную вену через устье большой подкожной вены бедра (сафенофеморальный тромбоз), а в  $\frac{1}{3}$  случаев возникает одновременно и независимо от поверхностного тромбофлебита и может локализоваться даже на "здоровой" (без признаков тромбофлебита) конечности.

В связи с этим всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен для определения проксимального уровня распространения тромбоза большой подкожной вены, исключения бессимптомного сафенофеморального тромбоза, а также тромбоза глубоких вен контралатеральной нижней конечности необходимо проводить комплексное УЗИ, включающее ангиосканирование и доплерографию (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

УЗИ выполняется с использованием датчиков секторного сканирования с частотой ультразвука 5, 7,5 и 10 МГц. Эти частоты являются оптимальными для получения отчетливого ультразвукового изображения поверхностных вен нижних конечностей. Датчики позволяют также одновременно производить доплерографию и оценивать состояние кровотока в сосуде.

Ангиосканирование состоит из трёх последовательных этапов: осмотр сафенофemorального соустья, сканирование собственно большой подкожной вены и сканирование глубоких вен на стороне поражения и глубоких вен контралатеральной конечности.

Допплерография дает возможность оценить характер венозного кровотока. На протяжении всего исследования данные сканирования и доплерографии следует дополнять диагностическими пробами (компрессионной и пробой Вальсальвы).

У здоровых лиц и пациенток с неосложненной формой варикозной болезни сафенофemorальное соустье при продольном сканировании имеет вид воронки, широкая часть которой непосредственно впадает в общую бедренную вену. Ширина соустья  $1,5 \pm 0,2$  см. Стенки большой подкожной вены тонкие, на экране монитора они определяются лишь в виде границы между серыми (в черно-белом изображении) окружающими тканями и гомогенным эхонегативным (черным) просветом вены. В устье вены расположен двустворчатый остиальный клапан, который при УЗИ представлен в виде двух тонких белых полосок, совершающих колебательные движения в зависимости от фаз дыхания. Реакция вены на пробу Вальсальвы зависит от состояния остиального клапана. При состоятельном клапане расширения большой подкожной вены не происходит. Несостоятельность клапана проявляется значительным (в 2 – 3 раза) расширением вены на высоте пробы.

При доплерографии в вене определяется фазный кровоток с параболическим акустическим спектром. Кровоток прекращается при повышении давления в общей бедренной вене (проба Вальсальвы) и усиливается на выдохе по завершении пробы. При несостоятельном остиальном клапане на высоте пробы Вальсальвы появляется "дующий" шум, обусловленный ретроградным током крови.

У пациенток с тромбофлебитом поверхностных вен при УЗИ обнаруживаются следующие признаки: стенки большой подкожной вены более плотные в связи с развитием флебита и перифлебита, диаметр вены увеличен по отношению к свободным от тромбов сегментам вены, в просвете вены определяются эхонегативные тромботические массы серого цвета.

При окклюзивном тромбозе тромботические массы заполняют весь просвет вены, при неокклюзивном – часть просвета, оставляя свободным пристеночное пространство. Реакция вены на проведение диагностических проб при неокклюзивном тромбозе резко снижена, а при окклюзивном – полностью отсутствует. При доплерографии в случае неокклюзивного тромбоза в свободном венозном пространстве определяются ослабленный низкоамплитудный кровоток с нарушенной фазностью, при окклюзивном – кровоток в сосуде отсутствует. Во всех случаях необходимо определять протяженность тромботического поражения и проксимальный уровень тромбоза, которые являются определяющими в выборе лечебной тактики (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

Проведение ультразвукового ангиосканирования позволяет выявить протекающий бессимптомно сафенофemorальный тромбоз, который, как правило, имеет неокклюзивный характер и наиболее опасен в связи с высоким риском развития тромбозмболии легочных артерий. При продольном сканировании видно колебания верхушки тромба (его флотация) в общей бедренной вене, что является объективным признаком сафенофemorального тромбоза. При проведении диагностических проб обнаруживается неполная "сжимаемость" общей бедренной вены, а при проведении пробы Вальсальвы – расширение свободного просвета вены, не визуализируются створки остиального клапана.

Как показали наблюдения О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), комплексное УЗИ обладает высокой информативностью и точностью, неинвазивно, быстро выполнимо, безвредно, что особенно важно для беременных. В связи с этим мы считаем, что его нужно проводить всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен с целью диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. У большинства пациенток это дает возможность отказаться от рентгеноконтрастных методов исследования (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

**Ведение родов.** В отношении беременных с тромбофлебитом поверхностных вен во время родов должны быть предприняты все необходимые меры для предупреждения прогрессирования заболевания, развития ТГВ, а также возникновения ТЭЛА.

В *первом периоде родов* роженицам следует проводить эластическое бинтование обеих нижних конечностей для уменьшения венозного застоя и предупреждения рефлюкса крови по венам во время схваток и потуг.

Во *втором – третьем периодах родов* целесообразно в качестве дезагрегантной терапии использовать внутривенное капельное введение 400 мл реополиглюкина.

Поскольку у 25% пациенток с тромбофлебитом поверхностных вен мы диагностировали хроническую гипоксию плода вследствие имеющихся нарушений маточно-плацентарного кровообращения, реагирующего на возникающие тромботические изменения в системе нижней поллой вены, в родах необходимо проводить кардиомониторное наблюдение за плодом. Профилактику и лечение гипоксии плода следует осуществлять общепринятыми методами, исключая из комплекса медикаментов аскорбиновую кислоту в связи с ее свойствами повышать свертываемость крови.

**Ведение послеродового периода.** В послеродовом периоде пациенткам следует продолжить эластическую компрессию обеих нижних конечностей с целью улучшения венозного оттока и предупреждения застоя крови в поверхностных венах. Кроме того, мы рекомендуем роженицам раннее вставание и лечебную физкультуру. Более ранняя активизация пациенток после родов способствует улучшению венозной циркуляции, так как активная работа мышечно-венозной помпы голени способствует изменению емкости глубоких вен нижних конечностей и перераспределению крови.

Всем роженицам необходимо ежедневно осматривать обе нижние конечности, пальпировать подкожные вены, проверять симптомы Хоманса и Мозеса. На 3 – 4-й день после родов целесообразно проведение комплексного УЗИ сосудов нижних конечностей.

В случаях, когда с момента возникновения тромбофлебита поверхностных вен до родов прошло менее 2 недель, в послеродовом периоде следует продолжить дезагрегантную терапию: трентал – по 0,1 г 3 раза в сутки, курантил – по 0,025 г 3 раза в сутки, аспирин – по 0,125 г/сут.

Роженицам с высоким риском рецидива заболевания, а также перенесшим оперативное родоразрешение, через 6 ч после родов следует назначить антикоагулянтную терапию – гепарин подкожно по 5 000 – 10 000 ЕД каждые 8 ч. Дозу гепарина подбирают индивидуально с учетом показателей тромбозластограммы и коагулограммы. Гепаринотерапию продолжают в течение 7 дней с переходом на антикоагулянты непрямого действия (фенилин) по общепринятой схеме. При назначении фенилина для подбора адекватной дозы и контроля необходимо ежедневно определять индекс протромбина, через день проводить общий анализ мочи.

При выписке из стационара всем пациенткам следует рекомендовать эластическую компрессию нижних конечностей, ограничение физической нагрузки и длительного пребывания в вынужденном положении, а также наблюдение хирурга.

Таким образом, развитие тромбофлебита во время беременности значительно увеличивает риск рецидива, а также прогрессирования заболевания в родах и послеродовом периоде. Вместе с тем адекватное лечение дает возможность предупредить тромбоз глубоких вен и тромбоемболию легочной артерии и вести роды, ориентируясь в основном на акушерскую ситуацию. Ведение послеродового периода определяется активностью тромботического процесса к моменту начала родов и методом родоразрешения, роженицам с высоким риском рецидива заболевания следует назначить дезагрегантную, а перенесшим акушерские операции – антикоагулянтную терапию.

Благодаря применению вышеизложенной диагностической и лечебной тактики нам удалось существенно улучшить результаты лечения и родоразрешения беременных с тромбофлебитом поверхностных вен, обеспечить жизнеспособность новорожденных. Ни в одном случае при этом не наблюдалось распространения тромботического процесса на глубокие вены, а также развития ТЭЛА.

### **Тромбоз глубоких вен нижних конечностей**

**Клинические проявления.** В подавляющем большинстве наблюдений тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и таза протекают скрыто. Клинически заболевание обнаруживается (по наличию триады симптомов – боль в ноге, её отек и цианоз) лишь у одной из девяти оперированных с развившимся клинически значимым поражением магистральных вен. Даже при целенаправленном физикальном обследовании нижних конечностей больных с верифицированным диагнозом ТГВНК клинические призна-

ки последнего выявляются лишь у  $\frac{1}{2}$  наблюдений. При этом в течение первой недели послеоперационного периода, когда двигательная активность пациенток резко ограничена из-за постельного режима, симптомы заболевания регистрируются только у 10% оперированных. У остальных (90% больных), включая пациентов с илиофemorальным тромбозом, признаки поражения глубоких вен обнаруживаются гораздо позже – на 8 – 30-е сутки.

Преимущественно латентное течение ТГВНК объясняется тем, что большинство тромбов, в том числе массивных, редко являются причиной значительного нарушения оттока крови из конечности (много коллатеральных путей оттока) и не вызывают, как правило, воспаления венозной стенки. Тромб находится в просвете сосуда в свободном состоянии, или же фиксирован на его стенке на ограниченном участке.

По мере удаления от очага тромбообразования описанные сдвиги становятся менее выраженными, что, по-видимому, связано со снижением как выработки факторов тромбообразования, так и их концентрации. Основная роль в процессах ограничивающих (локализирующих) образование тромба, принадлежит фибринолитической (плазминовой) системе. Наблюдается усиленная продукция тканевого активатора плазминогена, образование плазминогена, тромбина, тромбомодулина, PC и PS, плазменного анти-тромбина. Вследствие влияния этих факторов рост тромба замедляется, стабилизируется и не трансформируется во всеобщее свертывание крови.

Нечеткость, а иногда и отсутствие клинической симптоматики обуславливает необходимость динамического наблюдения за пациенткой. В первую очередь нужно следить за внешним видом конечности и ее объемом, пальпировать сосудистые пучки, исследовать симптом Хоманса. Учитываются данные всех методов исследования в комплексе и проводят дифференциальную диагностику с такими состояниями, как водянка беременных, лимфостаз, неврологическая патология.

**Патанатомия.** Флеботромбоз при отсутствии клинической картины воспалительного процесса в стенках вен развивается преимущественно в сосудах нижних конечностей и венах таза. Наиболее часто тромбируются глубокие вены голени. Патологический процесс развивается, как правило, на ограниченном участке, однако может распространяться на заднюю большеберцовую, подколенную, бедренную, тазовые или даже нижнюю полую вены. Такое распространение возможно при условии замедления кровотока и развивается поэтапно. Флеботромбоз возникает преимущественно у неактивных больных с повышенной массой тела, в послеоперационном периоде, у родильниц. В послеродовом периоде может возникнуть флеботромбоз тазовых вен. Этот процесс начинается с вен матки, где после родов резко снижается интенсивность кровообращения при сохранении широкого просвета сосудов.

Далее в процесс тромбообразования может вовлекаться внутренняя и наружная подвздошные вены. При этом просвет сосудов заполняется рыхлыми темно-красными или серо-красными тромботическими массами, не связанными или слабо связанными со стенками вен. Тромбы, вследствие их

рыхлости и слабой фиксации к стенкам вен, склонны к отрыву и эмболизации с последующим развитием тромбоемболии системы сосудов легочной артерии. Это осложнение, как правило, характерно для флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей и почти не встречается при соответствующем поражении поверхностных сосудов (М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, 2001; E. Rubin, J.L. Farber, 1994).

Следует подчеркнуть, что даже при распространенном флеботромбозе наблюдается стертая клиническая симптоматика и почти полностью отсутствуют визуальные изменения в участках, которые содержат тромбированные вены, что значительно осложняет диагностику патологического процесса. Например, при обследовании нижних конечностей можно отметить только незначительный отек мягких тканей. Обтурация магистральных стволов, прежде всего нижней полой вены, сопровождается клиническими и морфологическими изменениями.

В III триместре беременности и послеродовом периоде встречается так называемый "белый болевой флебит", при котором возникает острый ТГВНК. Проявляется этот синдром молочно-белой окраской кожи, местным отеком и умеренными болями по ходу вен.

Макроскопически тромботические массы располагаются в сосуде пристеночно или обтурируют просвет вены. Они имеют, как правило, рыхлую консистенцию, темно-красную окраску и непрочно спаяны со стенкой сосуда (см. цв. вкл., рис. VIII)

При патогистологическом исследовании в просвете расширенной вены отмечается образование красных тромботических масс, которые состоят преимущественно из эритроцитов и равномерно распределенного фибрина (см. цв. вкл., рис. IX). Тромб прикрепляется к стенке и, как правило, обтурирует просвет сосуда. Иногда тромб является пристеночным и кровообращение в вене частично сохраняется. Тромботические массы довольно долго сохраняют рыхлость вследствие медленной их организации.

На участке прикрепления тромба со временем наблюдается клеточная реакция со стороны стенки вены в виде умеренной воспалительной инфильтрации; в последующем активируются фибробласты и тромботические массы замещаются соединительной тканью (см. цв. вкл., рис. X).

Просвет сосуда может частично восстанавливаться за счет канализации тромба. В этом случае в нем появляются щели и каналы, которые выстилаются эндотелием. Вследствие отложения в тромботических массах солей кальция возможна их петрификация; при этом в просвете вен могут появляться флеболиты.

Из специальных методов исследования используют ультразвуковые и рентгенконтрастные. Для точной диагностики и облегчения дифференциальной диагностики следует в первую очередь использовать комплексное УЗИ. При остром тромбозе бедренных вен отмечается их расширение приблизительно на 25% (в норме около 1,2 см) и овальная форма вены становится круглой. Стенки вен с увеличением длительности заболевания

утолщаются и уплотняются, клапаны вен, из-за наличия в венах относительно гомогенных тромботических масс, не визуализируются.

При неокклюзионном тромбозе просвет между стенкой вены и тромботическими массами сохранен. В просвете вены виден тромб с сохраненным просветом сосуда. Колебательные движения тромба свидетельствуют о его флотирующем характере. Компрессионная проба с 5 – 7-го дня тромбоза становится отрицательной. Проба Вальсальвы выявляет расширение вены на 15 – 30%.

С помощью доплерографии выявляют исчезновение зависимости венозного кровотока от фазы дыхания, вызванное тромботической окклюзией магистральной вены, нивелируются изменения, связанные с компрессией мышц и пробой Вальсальвы, регистрируется усиление кровотока по подкожным венам (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

Рентгенконтрастные методы используются при беременности только для определения точной локализации тромба перед выполнением эмболэктомии.

#### **Акушерская тактика**

Развитие флебитов или тромбофлебитов в варикозно расширенных венах значительно увеличивает риск ТГВНК и ТЭЛА во время беременности и особенно в родах и послеродовом периоде. Учитывая наличие в этих случаях прямой угрозы жизни пациентки, необходимо решить вопрос о возможности прерывания беременности. В связи с этим следует начать лечебные мероприятия немедленно и проводить их в полном объеме. После клиничко-лабораторного обследования, уточнения локализации и характера тромбоза, а также в зависимости от срока беременности целесообразно придерживаться следующей акушерской тактики (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998).

**В I триместре беременности** диагностированный с помощью ангиографии ТГВНК является показанием для прерывания беременности (облучение плода, необходимость длительной терапии антикоагулянтами). Искусственный аборт производят после введения лечебных доз НФГ или НМГ, имплантации кава-фильтра при эмболоопасных тромбах и на фоне профилактических доз НМГ. После аборта продолжают введение НМГ в профилактических дозах или вводят НФГ с постепенной их заменой непрямыми антикоагулянтами.

Беременность можно пролонгировать при ТГВНК, если для его диагностики не использовалась ангиография и имеется положительная динамика клиничко-лабораторных и аппаратных методов исследования в процессе терапии.

**Во II триместре беременности** выбор акушерской тактики значительно затруднен. Прерывание беременности (интраамниальное введение гипертонического раствора NaCl, простагландинов и др.) не исключает варианта длительного изгнания плода или возникновения необходимости экстренного разрешения оперативным путем, что в любом случае значительно увеличивает риск ТЭО. Поэтому при отсутствии угрозы прерывания

беременности, удовлетворительном состоянии плода и положительной динамике клинико-лабораторных и аппаратных методов исследования в процессе терапии беременность можно пролонгировать.

**В III триместре беременности** акушерская тактика определяется состоянием плода и возникающими осложнениями беременности. Метод родоразрешения зависит от ситуации и состояния родовых путей.

Лечение данного контингента беременных следует проводить в специализированных ангиохирургических стационарах.

**Лечение.** Выбор тактики лечения зависит от локализации тромбоза. В тех случаях, когда уровень тромбоза при тромбофлебите поверхностных вен диагностирован на голени и нижней трети бедра, целесообразно придерживаться консервативно-выжидательной тактики. При распространенности тромбоза на бедро, до уровня средней и верхней трети, хирургическая тактика должна быть активной в связи с увеличением опасности распространения тромбоза с поверхностных вен на глубокие через устье большой подкожной вены.

Тромб, проникающий в бедренную вену из подкожной, имеет первоначально меньший диаметр, чем просвет вены. Он не обтурирует сосуд, а колеблется в нем под действием тока крови, т. е., становится флотирующим, и длина его может достигать 15 – 20 см. Такой тромб крайне опасен из-за возможности фрагментации или отрыва целиком с последующей эмболией. В связи с этим у беременных с восходящим тромбофлебитом большой подкожной вены целесообразно выполнение операции Троянова – Тренделенбурга (перевязка большой подкожной вены в области сафенофemorального соустья). Может быть выполнено также иссечение тромбированных и нетромбированных варикозных вен с перевязкой недостаточных перфорантных вен, однако это вмешательство производится под наркозом, чревато кровопотерей, что может отрицательно повлиять на дальнейшее течение беременности, и поэтому нежелательно. Значительно менее травматичная перевязка большой подкожной вены в области сафенофemorального соустья, выполняемая в большинстве случаев под местной анестезией, избавляет беременную от опасности возникновения сафенофemorального тромбоза и ТЭЛА (О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Л.А. Озолия, 1996).

Независимо от уровня поражения всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен должно быть проведено консервативное лечение, включающее общее и местное воздействие на патологический процесс.

В качестве местной терапии авторы рекомендуют применение холода в течение первых двух дней, мазевых аппликаций (гепариновая, троксевазиновая или бутадиононовая мази), эластического бинтования нижних конечностей и их возвышенное положение во время сна. Применение холода способствует уменьшению воспалительного процесса, а также интенсивности болевого синдрома.

О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Л.А. Озолия (1996) считают нецелесообразным использование мази Вишневского, цинкжелатиновой пасты и дру-



гих подобных средств, поскольку при наложении таких повязок (обычно на 3 – 4-й неделе) исключается ежедневный контроль за уровнем тромбоза. Кроме того, ограничивается двигательная активность, что также является ошибочным. Беременным с тромбофлебитом поверхностных вен следует рекомендовать дозированную ходьбу и ни в коем случае не назначать постельный режим, который может привести к прогрессированию заболевания. Ходить больные могут после эластического бинтования нижних конечностей.

Помимо бинтов могут быть использованы хорошо подобранные по размеру и степени компрессии эластичные чулки или колготки.

Из лекарственных средств беременным с тромбофлебитом поверхностных вен назначают следующие препараты: противовоспалительные и дезагрегационные (бутадион – по 0,15 г 3 раза в сутки, реопирин – по 5 мл внутримышечно или по 1 таблетке 3 раза в сутки, теоникол – по 0,15 г 3 раза в сутки, аспирин – по 0,125 г в сутки в течение 10 – 15 дней); десенсибилизирующие (димедрол – по 0,05 г 2 раза в сутки, пипольфен – по 0,025 г 2 раза в сутки, супрастин – по 0,025 г 2 раза в сутки или тавегил – по 0,001 г 2 раза в сутки); улучшающие микроциркуляцию и оказывающие флебодинамическое действие (троксевазин – по 5 мл 10% раствора внутримышечно или по 0,3 г 3 раза в сутки перорально, эскузан по 12 – 15 капель 3 раза в сутки).

Все перечисленные средства уменьшают боль, нормализуют температуру тела, оказывают антигистаминный и антикоагуляционный эффекты, улучшают микроциркуляцию. Применение антибиотиков беременным с поверхностным тромбофлебитом считаем нецелесообразным, так как это заболевание является разновидностью асептического воспаления. Кроме того, большинство антибактериальных препаратов обладает свойством изменять систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Их использование показано только при гнойных осложнениях поверхностного тромбофлебита.

Гепаринотерапию беременным с тромбофлебитом поверхностных вен по мнению О.В. Макарова (1996), следует назначать лишь при наличии тяжелых ТЭО в анамнезе и при выявлении патологической гиперкоагуляции с помощью коагулограммы и тромбозластограммы: гепарин – по 10 000 – 12 500 ЕД подкожно через каждые 8 ч в течение 15 дней (доза гепарина зависит от показателей тромбозластограммы). С 16-х суток базовую дозу гепарина ежедневно снижают на 1250 – 2500 ЕД, доводя до мини-доз – 5000 ЕД и менее. Вопрос о длительности применения мини-доз гепарина при беременности решают индивидуально. После отмены мини-доз гепарина продолжают дезагрегантную и симптоматическую терапию под контролем состояния системы гемостаза.

Перспективно использование гепарина в виде ингаляций. Впервые ингаляционный путь введения гепарина был предложен в 1973 г. N. Moifino, C. Belluardo. М.В. Федорова и соавт. (1996) применили гепарин в виде ингаляций для лечения поздних гестозов и фетоплацентарной недостаточности. Внутривенной путь введения позволяет избежать осложнений при

длительной гепаринотерапии. Однократное введение гепарина этим способом дает возможность создать длительную (более 24 ч), не глубокую (30 – 40%) гипокоагуляцию. Максимальная длительность эффекта после однократной ингаляции составляет 14 суток. Механизм пролонгированной гипокоагуляции объясняют первичным попаданием низкомолекулярных фракций гепарина в кровь через азрогематический барьер, а затем из тканевых базофилов в кровоток поступают более крупные молекулы гепарина. Таким образом, клетки альвеолярного эпителия и легочные макрофаги выполняют функцию "депо" гепарина (В.С. Ефимов и соавт., 1992).

Альтернативой введения гепарина для лечения тромбоза вен может быть введение НМГ – фраксипарина (М.В. Купман, П. Прандони, Ф. Писвелла, 1998). При этом отмечается значительное снижение рецидивов венозного тромбоза и частоты геморрагических осложнений.

**Ведение родов.** Роды у пациенток, перенесших ТГВНК во время беременности, связаны с риском для жизни матери (значительный риск ТЭО), плода (острая гипоксия) и новорожденного. В первую очередь необходимо определиться со степенью тяжести тромботического процесса и характером тромбоза (эмболоопасный он или нет). О.В. Макаров и Л.А. Озолия (1998) предлагают выделять 4 варианта клинической ситуации и в зависимости от варианта придерживаться определенной акушерской тактики.

1. От момента тромбоза до родов прошло 2 недели, проведена адекватная антитромботическая терапия и отсутствуют признаки активного тромботического процесса.

2. У пациентки отсутствуют признаки флотирующего тромба (УЗИ, ретроградная илиокаваграфия) и нет непосредственной угрозы ТЭЛА, однако антитромботическая терапия еще не закончена и имеются признаки острого ТГВНК.

3. Имеется флотирующий тромб в бедренно-подвздошном сегменте, установлен кава-фильтр и проводится антитромботическая терапия.

4. Дородовая профилактика не проводилась, кава-фильтр не установлен и проводится антитромботическая терапия.

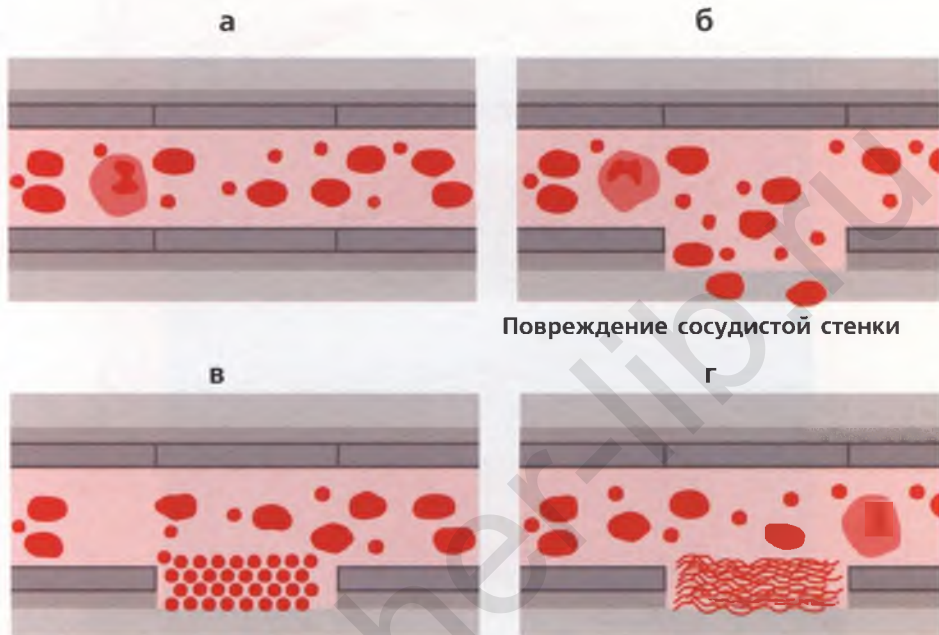
При наличии первых трех клинических ситуаций родоразрешение проводят в зависимости от сложившейся акушерской ситуации и состояния родовых путей на фоне антитромботической терапии. Предпочтение следует отдавать родам через естественные родовые пути, поскольку сама операция кесарева сечения увеличивает опасность ТЭО в 10 – 15 раз. Введение гепарина следует прекратить за 6 ч до родоразрешения и продолжить через 6 ч после родов. Фраксипарин прекращают вводить за 6 – 8 ч до родов и продолжают через 8 ч после родов.

При четвертом клиническом варианте метод родоразрешения должен быть только оперативным – кесарево сечение в сочетании с пликацией нижней полой вены механическим швом на фоне комплексной антитромботической терапии (О.В. Макаров, Л.А. Озолия, 1998).

**Общие принципы ведения родов:**

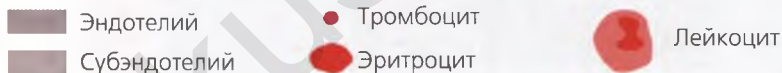
- активное ведение родов с использованием консервативных и оперативных методов родоразрешения;
- роды необходимо проводить под тщательным обезболиванием и предпочтение следует отдавать спинальным методам анестезии в сочетании с НМГ;
- в родах обязательна эластическая компрессия нижних конечностей;
- в первом и втором периоде родов необходимо проводить профилактику гипоксии плода, слабости родовой деятельности;
- в послеродовом и раннем послеродовом периодах следует проводить профилактику послеродовых кровотечений.

**В послеродовом периоде** следует продолжить антитромботическую терапию и эластическую компрессию нижних конечностей. Рекомендуется ранняя активизация и лечебная физкультура. При выписке из стационара необходимо амбулаторное наблюдение акушера-гинеколога и хирурга-флеболога, эластическую компрессию нижних конечностей следует продолжить в течение 1,5 – 2 лет. Периодически необходимо проведение курсов медикаментозной, физио- и фитотерапии для предупреждения развития посттромботической болезни.



Повреждение сосудистой стенки

Тромбоцитарный тромб (белый тромб)      Фибриновый тромб (красный тромб)



**Рис. 1. Гемостатический процесс взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой:**

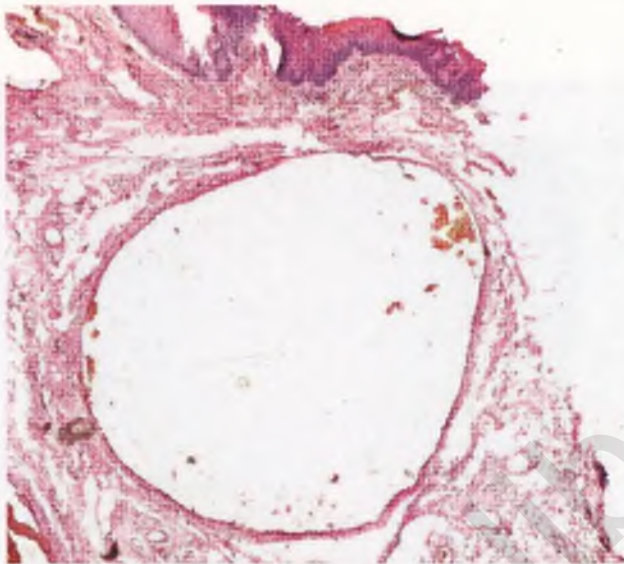
- а- физиологическое состояние;
- б- кровотечение;
- в- первичный гемостаз;
- г- вторичный гемостаз.

## Низкомолекулярный гепарин



Рис. II. Механизм действия гепаринов:

- а - ингибирование фактора Xa;
- б - ингибирование фактора Xa;
- в - ингибирование фактора IIa.



**Рис. III. Варикозно расширенная вена голени.**  
**Стенка сосуда неравномерно утолщена.**  
Окраска гематоксилином и эозином. x40

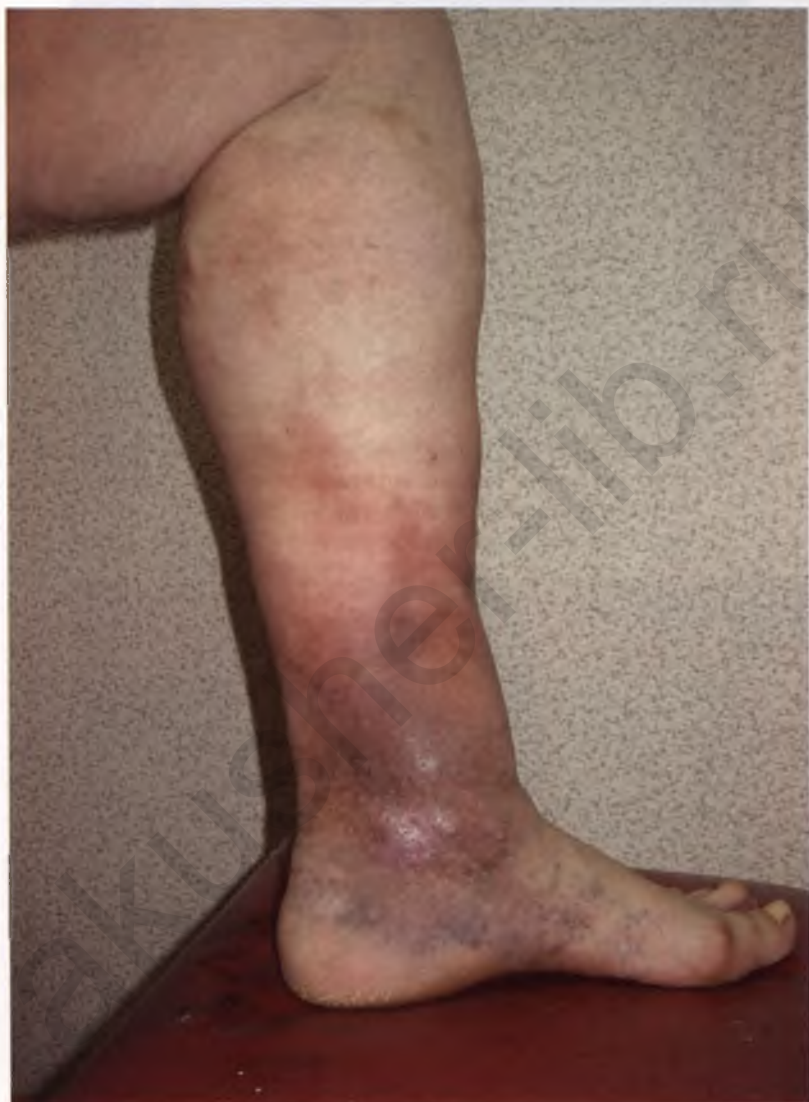


**Рис. IV. Варикозное расширение внутрикожных вен бедра.**



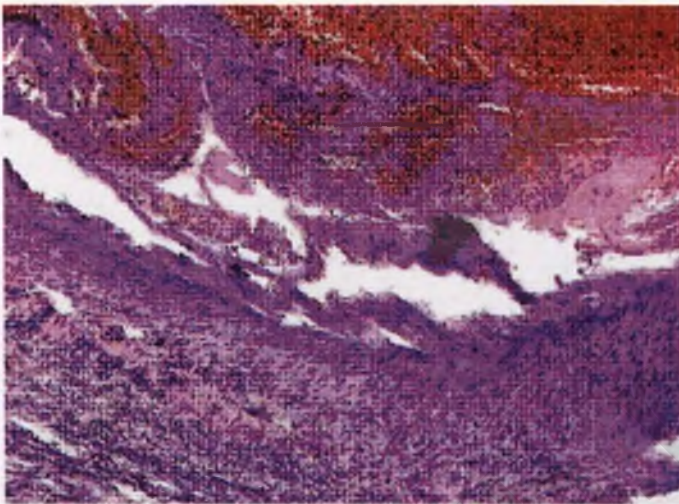
**Рис. V. Варикозное расширение внутрикожных и подкожных вен голени, трофические нарушения кожи голени.**





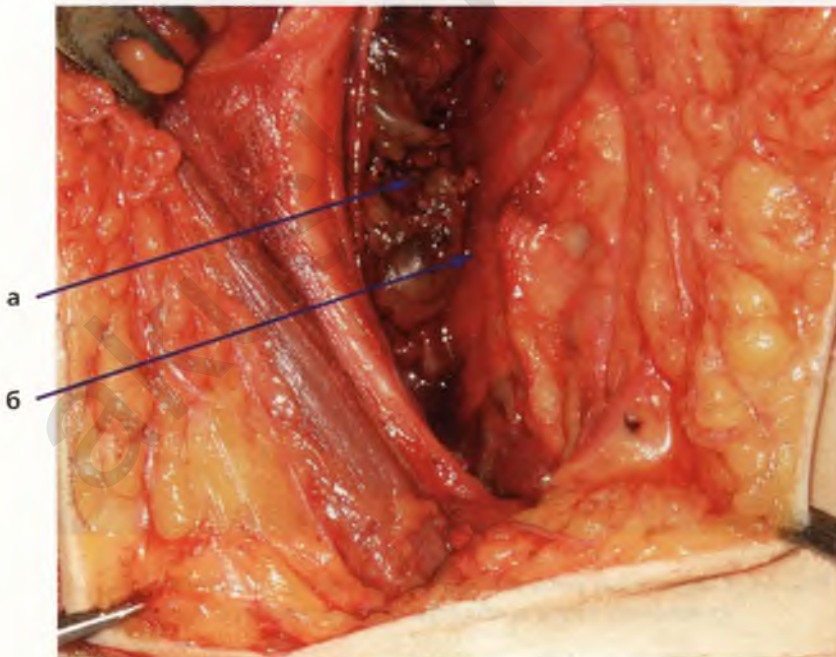
**Рис. VI. Варикозное расширение вен голени, трофические изменения кожи в области голеностопного сустава.**





**Рис. VII. Тромбофлебит глубокой вены голени. Воспалительная инфильтрация стенки сосуда и периваскулярной соединительной ткани.**

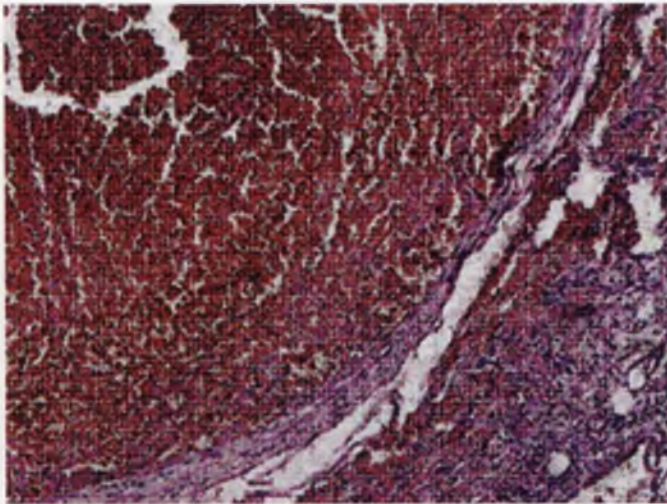
Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



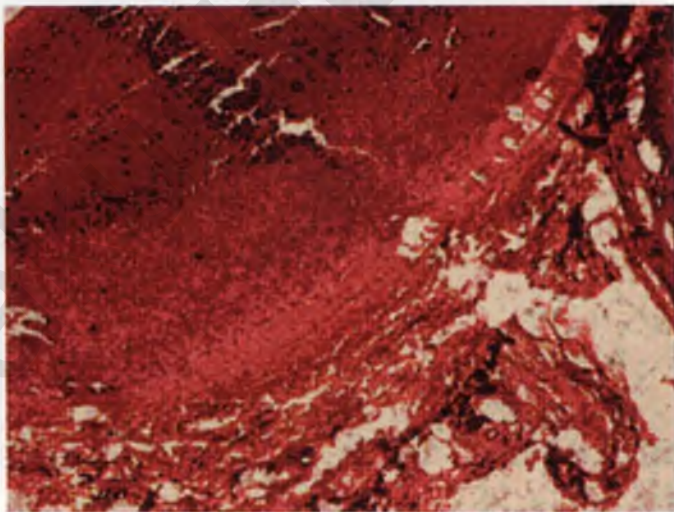
**Рис. VIII. Тромбоз бедренной вены:**

а - тромботические массы;

б - стенка бедренной вены.



**Рис. IX. Флеботромбоз глубокой вены бедра.**  
Тромб состоит из эритроцитов и равномерно  
распределенного фибрина.  
Окраска гематоксилином и эозином. x100



**Рис. X. Флеботромбоз глубокой вены бедра.**  
Организация тромботических масс.  
Окраска гематоксилином и эозином. x40



Рис. XI. Варикозное расширение вен вульвы и влагалища.





Рис. XII. УЗИ. Варикозно расширенные вены малого таза.



Рис. XIII. УЗИ. Расширение аркуатной венозной сети - миометрия.



Рис. XIV. УЗИ. Конгломераты и лакуны с размытыми границами и слабым кровотоком.

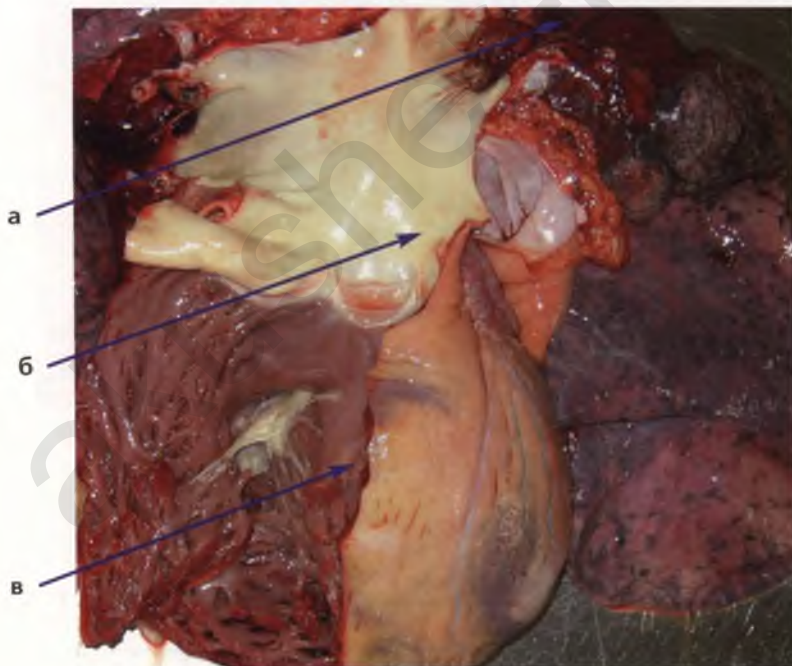
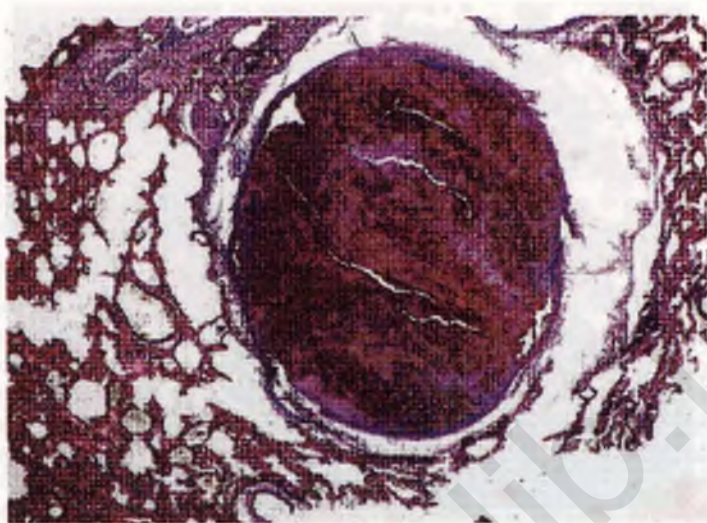
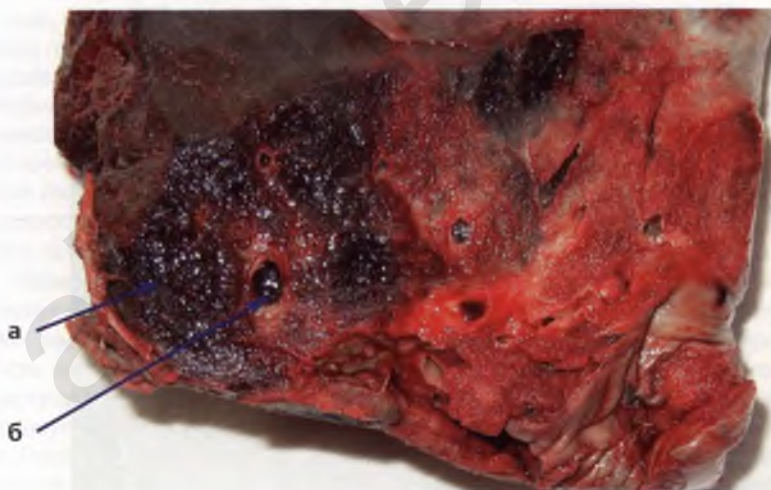


Рис. XV. Тромбоэмболия ствола левой легочной артерии:  
 а - тромбоембол в стволе левой легочной артерии;  
 б - ствол легочной артерии;  
 в - полость правого желудочка сердца.



**Рис. XVI. Обтурация просвета сегментарной ветки легочной артерии тромбоемболом, возникновение кровоизлияния в легочную ткань**

Окраска гематоксилином и эозином. х40

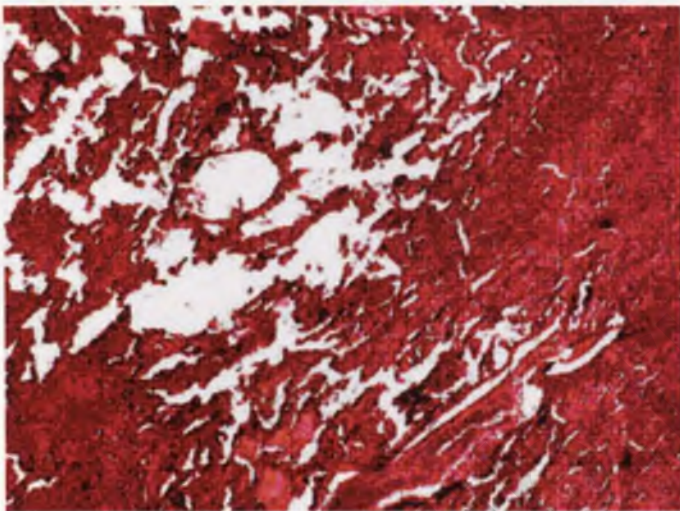


**Рис. XVII. Геморрагический инфаркт легкого вследствие тромбоемболии сегментарных разветвлений легочных артерий:**

а - участок геморрагического инфаркта легких;

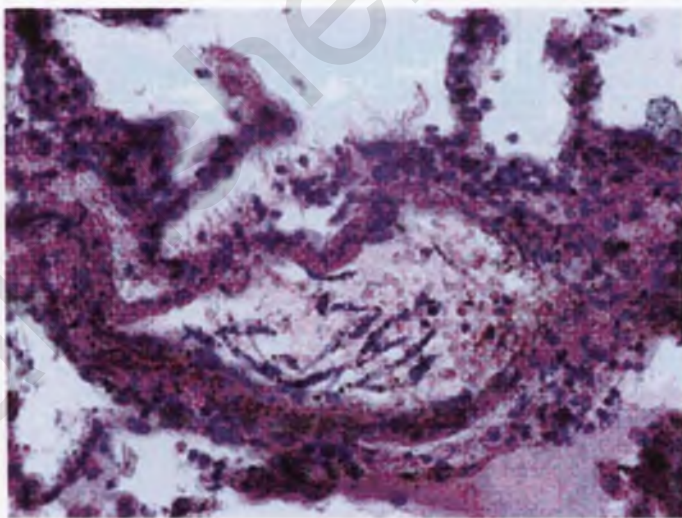
б - обтурирующий тромбоембол в просвете сегментарной ветви легочной артерии.





**Рис. XVIII. Геморрагический инфаркт легких при тромбоэмболии легочных артерий.**

Окраска гематоксилином и эозином. х200



**Рис. XIX. Эмболия околоплодными водами. Наличие в просвете ветви легочной артерии чешуйчатых фрагментов эпидермиса.**

Окраска гематоксилином и эозином. х400

## 6. ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

Выделяют два варианта течения варикозной болезни вен малого таза:

- варикозное расширение вен промежности и вульвы;
- синдром тазового венозного полнокровия (Pelvic Congestion Syndrome).

Подобное разделение достаточно условное, поскольку оба состояния взаимно провоцируют нарушение оттока венозной крови.

### 6.1. Варикозное расширение вен промежности и вульвы

Этиопатогенез данной патологии не отличается от возникновения или обострения варикозной болезни нижних конечностей при беременности. Варикозное расширение вен промежности и вульвы диагностируется у 30% беременных женщин (J.Hobbs, 1991). Флебогипертензию и прогрессирующую варикозную трансформацию вен промежности и вульвы усугубляет сдавливание беременной маткой магистральных вен забрюшинного пространства (подвздошных и нижней полой вен). О влиянии на стенку вен гормональных изменений во время беременности свидетельствует тот факт, что заболевание начинает проявляться уже с 9 – 11-й недели беременности, когда матка еще небольшая и не затрудняет отток венозной крови. Кроме того, варикозное расширение вен промежности и вульвы чаще бывает у повторно беременных пациенток, поскольку остаются необратимые изменения венозной стенки, произошедшие при первой беременности.

После родов варикозные вены подвергаются обратному развитию и только в 2 – 10% случаев наблюдается так называемый резидуальный варикоз промежности и вульвы вне беременности (J.Hobbs, 1991). Варикозное расширение вен промежности и вульвы вне беременности является клиническим признаком варикоза вен малого таза или является следствием перенесенного тромбоза тазовых вен или врожденной ангиодисплазии. В то же время источником флебогипертензии в этом регионе более чем в половине наблюдений является рефлюкс через сафенофemorальное соустье, распространяющийся в систему наружной полой вены и по заднебрюшному притоку большой подкожной вены (А.И. Кириенко и соавт., 2001).

**Клиника.** Клинические проявления варикозной болезни вен промежности и вульвы отмечаются чаще всего со II триместра беременности, что доказывает расслабляющее воздействие гормонального фона во время беременности на тонус сосудов и подтверждает значение механического фактора (растущая матка) в затруднении венозного оттока по подвздошным венам. По мере увеличения срока беременности варикозная болезнь прогрессирует. Расширение вен вульвы, промежности, влагалища приводит к отеку наружных половых органов (см. цв. вкл., рис. XI). Проявляется заболевание чувством дискомфорта, тяжести, распирающими болями и зудом в области вульвы. Заболевание осложняется присоединением инфекции, проявляющееся симптомами вульвовагинита и дизурическими расстройствами. Заболевание может осложниться флебитом и тромбофлебитом варикозно расширенных вен, разрывом варикозных узлов и массивным кровотечением



(А.И. Кириенко и соавт., 2001). Разрыв варикозных узлов может произойти спонтанно, однако чаще он провоцируется половым актом, родами и др.

*Острый тромбофлебит вен вульвы* проявляется интенсивным болевым синдромом, гиперемией и отеком окружающих тканей. Воспаленные вены пальпируются в виде плотных и болезненных тяжей. Общая реакция организма на воспаление проявляется симптомами интоксикации и повышения температуры тела до 38 °С.

**Для диагностики варикозной болезни вен вульвы и промежности** необходимо использовать инструментальные методы. *Ультразвуковое ангиосканирование* дает возможность выявить недостаточность клапанов сафенофemorального соустья и рефлюкс крови в систему наружной полой вены. *Варикография*, как правило, не используется во время беременности и необходима в тех случаях, когда источник патологического рефлюкса крови в вены промежности с помощью ультразвуковых методов обнаружить не удается.

**Лечение.** Вне беременности используют *флебэктомию в промежности* после дугообразного разреза по переходной складке больших половых губ. Все обнаженные в подкожной клетчатке вены мобилизируют, пересекают между зажимами и лигируют. При гипертрофии больших половых губ иссекают избыток кожи и накладывают внутрикожный шов.

**Ведение беременности и родов.** *Во время беременности* пациенткам с варикозным расширением вен промежности и вульвы рекомендуют ношение компрессионных колготок с высокой степенью компрессии. Эффект эластической компрессии увеличивается при дополнительном использовании специальных латексных подушечек для дополнительной компрессии области тазовых ямок и зон проекции устья большой подкожной вены бедра.

Медикаментозное лечение может включать прием диовенора-600 (по 1 таблетке ежедневно в течение 1 – 3 мес).

Неэффективность консервативной терапии и значительное прогрессирование заболевания может потребовать применения хирургического вмешательства. Во II и III триместрах беременности возможно проведение флебосклерозирующей терапии. В варикозные вены из нескольких проколов вводят по 0,25 мл 3% раствора фибровейна и в течение 7 – 10 сут обеспечивают эластическую компрессию тканей вульвы и промежности. При необходимости процедуру повторяют.

В случаях, если рефлюкс крови идет через сафенофemorальное соустье и прогнозируется высокий риск ТЭО во время беременности, в родах и послеродовом периоде производится кроссэктомия (А.И. Кириенко и соавт., 2001).

При тромбофлебите вен вульвы и промежности назначаются полупостельный режим, холод на промежность, неспецифические противовоспалительные препараты (вольтарен, кетопрофен и др.) парентерально, местно или в свечах.

Для профилактики кровотечений во время беременности рекомендует-ся соблюдение правил личной гигиены (ежедневный душ, ношение удоб-

ного нижнего белья из натурального материала), исключение физических нагрузок и половых контактов.

*Первый и второй периоды родов* следует проводить на фоне эластичной компрессии обеих нижних конечностей для уменьшения венозного застоя и предупреждения рефлюкса крови по венам во время схваток и потуг.

До начала родов на инструментальном столике должны быть подготовлены все необходимые инструменты и шовный материал. В морозильной камере холодильника в стерильной пеленке постоянно должен находиться презерватив, заполненный льдом. Для этого необходимо предварительно заполнить презерватив водой, завернуть его в стерильную пеленку и сформировать цилиндр диаметром 8 – 10 см. Второй период родов ведется с мобилизированной веной и обязательно в присутствии анестезиолога и неонатолога.

В своей монографии "Маточные кровотечения в акушерстве" Н.С. Бакшеев (1970) уделил большое внимание акушерской тактике при варикозном расширении вен влагалища и вульвы. Автор указал на тот факт, что, несмотря на относительную редкость выраженных варикозных узлов в области вульвы и влагалища, акушер при такой патологии может столкнуться с тяжелым кровотечением. При наличии варикозного расширения вен влагалища и наружных половых органов наиболее опасным в плане возникновения травм варикозных узлов является конец второго периода родов, момент врезывания и прорезывания головки. Во время каждой из потуг для предупреждения переполнения варикозных узлов кровью необходимо ладонью через стерильную пеленку бережно сдавливать ткани с варикозом. Для профилактики разрыва варикозных узлов необходимо произвести *перинеотомию*. Это во многих случаях позволяет избежать разрывов тканей вульвы и влагалища, пораженных варикозом. Попытки производства эпизиотомии могут привести к травме не видимых под кожей варикозных узлов и в дальнейшем к интенсивному кровотечению.

Разрыв варикозных узлов и вен влагалища и вульвы сопровождается обильным кровотечением сразу после рождения плода. В этом случае необходимо немедленно приступить к осмотру слизистой оболочки влагалища и вульвы. Установление наличия травмы и источника кровотечения позволяет избежать производства не нужной в этих случаях операции – ручного отделения плаценты и выделения последа. Разрыв может захватить один или несколько варикозных узлов, а несвоевременная диагностика источника кровотечения может привести к значительной потере крови и развитию ДВС-синдрома. В этих случаях следует приступить к немедленной перевязке разорвавшихся сосудов и не терять время на ручное отделение плаценты. Необходимо стремиться выделить из окружающих тканей концы разорвавшихся сосудов и перевязать их кетгутом, поскольку прошивание их вслепую, особенно при наличии большой сети варикозных сосудов, приводит к нарушению целостности неповрежденных узлов, усилению кровотечения и образованию обширных гематом. В этих случаях следует широко раскрыть рану, выделить конгломерат узлов и многократно про-

шить его в поперечном направлении по отношению к длине влагалища или больших половых губ. После этого во влагалище вводится стерильный презерватив, заполненный льдом. После перевязывания варикозных сосудов и ушивания раны на больших половых губах к ним прикладывают пузырь со льдом на 30 – 40 мин.

При неудавшейся попытке прошивания и наложения лигатур на кровоточащие сосуды стенки влагалища Г.К. Степанковская (1994) рекомендует произвести тугую тампонаду влагалища марлей, пропитанной раствором аминокaproновой кислоты или физиологическим раствором NaCl на 24 ч и более. В случае возобновления кровотечения после удаления тампона следует произвести повторную тампонаду. Автор предлагает с этой же целью вводить во влагалище лед и дополнительно тампонировать прямую кишку марлей, пропитанной вазелиновым маслом.

При наличии варикозно расширенных вен больших половых губ и несвоевременно проведенной перинеотомии может наступить разрыв варикозного узла без нарушения тканей вульвы. В этом случае формируется гематома. При небольших ее размерах необходимо наложить давящую повязку на 1 – 2 сут и повторно прикладывать пузырь со льдом на 30 – 40 мин с перерывом 10 – 15 мин. Чаще всего влагалищные гематомы образуются в верхнем и среднем отделах влагалища и могут распространяться ко входу во влагалище и на область широких связок. Клинически это проявляется болями, чувством напряжения, позывами к дефекации, признаками анемизации. При неэффективности консервативных методов, нарастании размеров гематомы или распространении ее на область влагалища или промежность необходимо произвести оперативное вмешательство в объеме вскрытия гематом, выделения и перевязки кровоточащих сосудов с последующим дренированием раны и наложением редких швов. В некоторых случаях возникает необходимость в перевязке внутренних подвздошных артерий.

Следует согласиться с мнением многих клиницистов (А.С. Слепых, 1978; Г.К. Степанковская, 1994; О.М. Елисеев, М.М. Шехтман, 1997) о необходимости родоразрешения беременных с наличием выраженного варикозного расширения вен вульвы, влагалища и шейки матки путем операции кесарева сечения.

Во *втором-третьем периодах родов* целесообразно в качестве дезагрегантной терапии использовать внутривенное капельное введение 400 мл реополиглюкина.

## **6.2. Синдром тазового венозного полнокровия**

Во время беременности, сразу после родов и у гинекологических больных с хронической болью внизу живота очень часто обнаруживают нарушение кровообращения в венах таза. Причиной хронических болей в этой области могут быть различные формы гинекологической (воспалительные заболевания матки и придатков, эндометриоз), урологической (цистит), хирургической (колит, болезнь Крона и др.) патологии. Очень часто причи-

ной боли является тромбоз вен таза и яичниковых вен, которому предшествует варикозное расширение вен таза и наличие тромбофилии (S.D. Visaria, J.D. Davis, 2002). До настоящего времени этиология и патогенез этого состояния окончательно не выяснены. Предполагается, что заболевание связано с варикозным расширением венозных сплетений яичников и широкой связки матки. Главным патогенетическим моментом является клапанная недостаточность яичниковых вен, приводящая к рефлюксу крови и флебогипертензии в венозных сплетениях малого таза. Предрасполагают к заболеванию положение матки в ретрофлексии, опухоли матки и придатков, воспаления, эндометриоз и др. Определенное влияние на развитие заболевания оказывают гормональные препараты, используемые для контрацепции и с целью ЗГТ (А.И. Кириенко и соавт., 2001).

Неизвестны также медиаторы, способствующие нарушению оттока крови по венам. Н.С. Taylor (1954) предположил, что ведущая роль в нарушении оттока крови по яичниковым и маточным венам принадлежит изменению тонуса вегетативной нервной системы вследствие хронического психического перенапряжения женщины.

**Клиника.** Болевой синдром, причиной которого является варикозное расширение вен малого таза, является одной из основных причин обращения женщин к гинекологу (от 10 до 20% всех обращений). При этом правильный диагноз ставится только в 2% случаев. Нарушение кровообращения в венах таза характеризуется хронической тяжестью и болью внизу живота и в поясничной области, вторичной альгодисменореей, диспареунией вплоть до боязни полового акта и вагинизма, кровянистыми выделениями из половых органов, запорами, синдромом хронической усталости. Боль появляется при длительных статических нагрузках и физической работе. Чаще всего боль возникает в середине менструального цикла и продолжается до окончания месячных. Боль носит тупой характер, чаще локализуется глубоко в тазу и нечетко локализуется на передней брюшной стенке. Примерно у половины пациенток при осмотре можно выявить наличие варикозно расширенных вен на промежности и вульве. R.W. Beard et al. (1984) у 60% женщин с венозным застоем крови в малом тазу отметили выраженные психоземotionalные нарушения. Консультации и лечение у психиатра и сексопатолога являются безуспешными. Наше невнимание и отсутствие у таких пациенток четкой "гинекологической симптоматики" приводит к так называемой "спихотерапии", семейной и социальной дезадаптации женщин.

Следствием диагностических ошибок является от 12 до 16% неоправданных гистерэктомий. В США в результате подобных диагностических ошибок ежегодно производится 70 000 ненужных гистерэктомий (A. Lechter, 1999). Автор подчеркивает, что отсутствие при данных оперативных вмешательствах коррекции основной причины заболевания – рефлюкса по гонадным венам в 14% случаев приводит к неудаче.

**Диагностика.** При гинекологическом осмотре обнаруживаются увеличенные за счет наличия множества функциональных кист и чувствитель-

ные при пальпации яичники. Тело матки также несколько увеличено и болезненно при пальпации. Параметрии и крестцово-маточные связки тестоватой консистенции и болезненны.

Данные бимануального исследования и выявление наличия варикозно расширенных вен малого таза подтверждают результаты дополнительных методов исследования.

*УЗИ органов малого таза* (предпочтение следует отдавать трансвагинальному исследованию). Варикозные вены визуализируются в виде извитых, неравномерно расширенных конгломератов, содержащих медленно перемещающуюся “дымку” (см. цв. вкл., рис. XII). Исследование области яичников дает возможность выявить на уровне верхнего полюса яичников спереди от большой поясничной мышцы гонадные сосуды. В норме диаметр яичниковых вен составляет 5 мм, при варикозной трансформации он превышает 10 – 15 мм. Для сравнения: диаметр внутренней подвздошной артерии в 2 – 3 раза превосходит яичниковую (А.И. Кириенко и соавт., 2001). Выявляется также расширение аркуатной венозной сети миометрия (см. цв. вкл., рис. XIII).

*Допплеровское исследование* позволяет выявить многочисленные конгломераты и лакуны с размытыми границами и слабым кровотоком (см. цв. вкл., рис. XIV). При проведении доплеровского исследования можно выявить рефлюксные потоки крови. Для этого необходимо выполнить пробу с форсированным дыханием или пробу Вальсальвы. Выявляемый ретроградный кровоток по гонадным венам свидетельствует об их клапанной недостаточности.

*Лапароскопия* рассматривается как обязательный метод обследования пациенток с подозрением на синдром венозного полнокровия малого таза (G. Belkaro et al., 1998; A. Lechter, 1999). Метод позволяет исключить другие возможные причины тазовых болей и выявить варикозные вены в области яичников, по ходу широкой и круглой маточных связок. Варикозные вены имеют вид обширных синюшных конгломератов с истонченной и напряженной стенкой.

*Селективная овариография*. Ретроградное контрастирование гонадных вен на высоте пробы Вальсальвы служит патогномичным ангиографическим признаком клапанной недостаточности яичниковых вен. Яичниковые вены резко расширены и извиты. Во время выполнения селективной овариографии можно произвести лечебную эмболизацию яичниковых вен спиралями Gianturco или другими устройствами (А.И. Кириенко и соавт., 2001). По данным С. Giacchetto et al. (1990), М. Sichlau et al. (1994) и Capasso et al. (1997), эмболизация яичниковых вен можно считать одним из методов выбора при лечении синдрома тазового венозного полнокровия.

*Внутриматочная тазовая флебография* является основным методом диагностики хронического нарушения кровообращения в венах таза. Метод сопряжен с высоким риском осложнений и достаточно дорогой, поэтому его используют только для исключения или подтверждения хронического нарушения кровообращения в венах таза. При внутриматочной тазовой

флебографии у пациенток с хронической болью внизу живота отмечается задержка рентгенконтрастного вещества в яичниковых и маточных венах (R.W. Beard et al., 1984).

*Компьютерная томография.* Метод дает возможность обнаружить конгломераты варикозных вен в широкой связке, вокруг матки и яичников.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальной диагностике тазового венозного полнокровия необходимо уделять большое внимание, поскольку оно является только одной из причин *синдрома хронических тазовых болей*. Согласно J.S. McDonald (1995). S.D. Mathias et al. (1996), синдром хронических тазовых болей – это состояние, которое характеризуется наличием тазовой боли в течение свыше 6 мес. При этом пациентки не могут вспомнить причинного фактора болей, а при гинекологическом обследовании морфологические изменения органов малого таза, как правило, отсутствуют или выражены незначительно.

Причинами развития синдрома хронических тазовых болей могут явиться гинекологические (воспаления, эндометриоз) и урологические заболевания, спаечный процесс в малом тазу, слабость мышц тазового дна и опущение половых органов, патология опорно-двигательного аппарата, заболевания толстой кишки.

По мнению А.Г. Савицкого и соавт. (2000), прежде всего необходимо исключить органическую природу тазовых болей (табл. 6.1)

Таблица 6.1

**Схема дифференциальной диагностики синдрома хронических тазовых болей (“боль – болезнь”) и тазовых болей органического происхождения (“боль – симптом”)**

(Г.А. Савицкий и соавт., 2000)

Синдром хронических тазовых болей	Тазовые боли органического происхождения
1	2
Постоянные боли внизу живота и в пояснице, чаще всего тупые, тянущего характера, без абсолютно четкой локализации, иногда со “жгучим” компонентом	Острые боли внизу живота и в пояснице с четкой локализацией различной продолжительности и силы
Боли иррадируют в прямую кишку, верхнюю половину влагалища, внутреннюю поверхность бедер, брюшную полость, грудную клетку и шею (слева)	Боли иррадируют в паховые области, бедра, реже в область прямой кишки, почти никогда в верхние отделы живота, грудную клетку и шею
Регулярное развитие провоцируемых болевых кризов – разлитых абдоминальных болей	Картина усиления болей, как правило, связана с обострением основного гинекологического заболевания

1	2
Диспареуния наблюдается практически у всех больных	Сравнительно частое развитие диспареунии при резко выраженных органических поражениях гениталий
При пальпации верхнего подчревного сплетения больная разгибается, расслабляет мышцы передней брюшной стенки, покачивает головой в стороны и стремится "уйти" от пальпирующей руки в сторону (симптом Савицкого "+++")	При пальпации верхнего подчревного сплетения больная сгибается, напрягает мышцы передней брюшной стенки, часто рукой пытается оттолкнуть руку врача (симптом Савицкого "+")
При обострении экстрагенитальных алгических синдромов тазовые боли усиливаются	При обострении экстрагенитальных алгических синдромов тазовые боли ослабевают
Выраженные нервно-психические нарушения, проявляющиеся тревожно-депрессивными, ипохондрическими и прочими синдромами, выраженной астенизацией	Тревожно-депрессивные синдромы и тяжелая астенизация наблюдаются только при "запущенных", нерационально леченных гинекологических заболеваниях
Различные варианты тяжело текущих вегетопатий выявляются практически у всех больных	Различные варианты тяжело текущих вегетопатий выявляются у сравнительно незначительного количества больных с тяжелой гинекологической патологией
Зоны гипералгезии и гипертермии на передней брюшной стенке, пояснице и крестце намного шире, чем обычная локализация отраженных болей от гениталий (зоны Геда)	Зоны гипералгезии на передней брюшной стенке и пояснице соответствуют зонам Геда, связанным с внутренними гениталиями
Большинство физиотерапевтических процедур вызывает обострение тазовых болей	Рациональное использование физиотерапии оказывает значительный лечебный эффект
Данные рутинного гинекологического обследования (осмотр, пальпация и т.д.) не позволяют врачу уверенно связывать хронические тазовые боли с выявленной патологией; очень часто при обычном исследовании "явная" гинекологическая патология не выявляется, и он "вынужден" связывать алгическую реакцию больной на осмотр с "воспалением половых органов"	При рутинном гинекологическом обследовании врач уверенно выявляет патологический процесс, который можно нозологически связать с хронической тазовой болью

**Осложнения хронического нарушения кровообращения в венах таза.** *Септический тромбофлебит тазовых вен* развивается чаще всего вследствие инфицирования органов малого таза, возникающего после хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, во время родов и производства абортов. Тромбофлебит тазовых вен сопровождается острой болью внизу живота и пояснице. Боли усиливаются при ходьбе, иррадируют в паховую область или бедро. Достаточно часто отмечается отек наружных половых органов, кровянистые выделения из половых путей. Динамическое наблюдение пациентки свидетельствует о наличии длительной перемежающейся лихорадки выше 38° С и неэффективности терапии антибиотиками широкого спектра действия. При вагинальном исследовании матка чувствительна при пальпации, на ее поверхности и особенно в основании широких маточных связок часто определяются характерные извитые чувствительные тяжи.

Заболевание требует тщательного обследования и дифференциальной диагностики с другими состояниями, имеющими сходную клиническую картину. При проведении вагинального исследования необходимо исключить нагноение гематомы широкой связки матки и тазовый абсцесс. УЗИ почек и экскреторная урография дает возможность исключить патологию почек и мочевого пузыря. При подозрении на лекарственную аллергию, которая также может сопровождаться лихорадкой, необходимо сменить антибиотик.

Исследование показателей гемостаза указывает на наличие выраженной хронометрической и структурной гиперкоагуляции, значительной активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, высокого уровня ПДФ (более 150 мкг/мл), снижение АТ-III (менее 50%). Данные показатели свидетельствуют о наличии синдрома ДВС и тяжелого тромботического процесса (М.М. Шехтман, 2001).

*Лечение* начинают сразу после установления предположительного диагноза септического тромбофлебита тазовых вен. Назначают с лечебных доз прямых антикоагулянтов, дезагрегантов, декстранов. Местно (во влагалище) необходимо назначить препараты и композиции, содержащие гепарин. Длительность терапии – 7 – 10 дней. Как правило, в течение 24 – 48 ч отмечается нормализация температуры, исчезают симптомы интоксикации. Антимикробную терапию следует продолжить до достижения нормальной температуры тела и сохранения ее в течение 48 ч. Целесообразно продолжить антикоагулянтную терапию в амбулаторных условиях путем подкожного введения гепарина или фраксипарина, назначением непрямых антикоагулянтов. Преимущество следует отдавать фраксипарину, поскольку его введение высокоэффективно и, кроме того, при использовании профилактических доз не требуется лабораторного контроля состояния системы гемостаза.

*Тромбоз яичниковой вены.* Частота тромбоза яичниковой вены составляет 1 на 4000 беременных. Заболевание, как правило, развивается в послеродовом периоде и проявляется появлением сильных болей внизу жи-



вота с иррадиацией в поясницу и лихорадкой. Чаще всего поражается правая яичниковая вена. Для диагностики используют УЗИ и компьютерную томографию.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с септическим тазовым тромбофлебитом, почечной коликой, перекрутом ножки кисты яичника, воспалением и некрозом лейомиоматозных узлов матки.

*Лечение* включает назначение прямых антикоагулянтов в лечебных дозах в течение 4 – 5 сут с последующим переходом на непрямые антикоагулянты. При распространении тромбоза на нижнюю полую вену показана перевязка яичниковой вены.

Вне беременности варикозное расширение вен яичников сопровождается болями неопределенного характера в нижней части живота, особенно в положении стоя, которые усиливаются к вечеру (Клинические рекомендации...: Пер. с англ., М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002).

*Лечение.* Методы лечения хронического нарушения кровообращения в венах таза разнообразны – от рациональной психотерапии до экстирпации матки.

Клинический эффект может быть достигнут при симптоматической терапии, включающей нормализацию условий труда и отдыха с исключением статических нагрузок и длительного пребывания в вертикальном положении. Лечение предусматривает соблюдение овощной и фруктовой диеты с полным исключением алкоголя и курения. Необходимо ежедневно заниматься дыхательной и лечебной гимнастикой в виде упражнений, выполняемых лежа (“березка”, “велосипед”, “ножницы”).

Обязательно ношение лечебных компрессионных колготок II класса, улучшающих отток венозной крови из нижних конечностей, промежности и ягодиц.

По данным J. Hobbs (1991) и A. Lechter (1999), клинический эффект может быть достигнут в результате приема вазоактивных препаратов и после проведения неспецифической противовоспалительной терапии. Некоторые авторы с успехом используют пероральные контрацептивы с высоким содержанием гестагенов (медроксипрогестерон – 30 мг/сут) и низким содержанием эстрогенов (С.М. Farguhar et al., 1989). Хорошие отдаленные результаты могут быть получены при выполнении протяженной (5 – 10 см) двусторонней резекции яичниковых вен. Экстирпация матки устраняет боль внизу живота в 77% случаев (Т.С. Stovall et al., 1990). Следует учитывать, что подобный объем операции неприемлем для пациенток детородного возраста.

## 7. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – это окклюзия сосудистого русла легких тромбами, первично образовавшимися в венах большого круга кровообращения либо в правых полостях сердца и принесенными в него током крови (В.С. Савельев и соавт., 2001). Согласно данным мировой статистики, частота ТЭЛА колеблется от 23 до 220 случаев на 100 000 населения в год. Как причина смерти ТЭЛА регистрируется в 2 – 15% вскрытий и превышает летальность от инфаркта миокарда (Ю.В. Аншелевич, Т.А. Сорокина, 1983). По данным Ю.В. Некласова и соавт. (1992), среди жителей больших городов ТЭЛА диагностируется в 4,5 – 12% всех аутопсий. В США ежегодно развивается 600 000 случаев ТЭЛА, из которых 60 000 приводят к смерти (R.M. Genta, 1998). Экстраполяция зарубежных данных позволяет предположить, что в Украине ежегодно имеет место 100 000 случаев ТЭЛА, а смертные случаи при этом составляют не менее 25%.

Во время беременности риск ТЭЛА значительно возрастает. По данным М. Уильямс (1999), ТЭЛА встречается у 7 беременных из 1000 и занимает второе место в структуре материнской смертности. Очень часто ТЭЛА, по данным С.П. Лысенкова и соавт. (2002), является следствием тромбоза глубоких вен, которые возникают во время беременности у 0,42% женщин, а в послеродовом периоде у 3,5%. Материнская смертность при этом осложнении составляет 0,1 на 10 000 родов через естественные родовые пути и резко повышается в случаях оперативного родоразрешения (до 1 – 16 на 10 000 родов).

Тромбозы вен ног и ТЭЛА – нередкие осложнения гинекологических операций. Примерно 40% летальных исходов после гинекологических операций обусловлены ТЭЛА. Это осложнение занимает второе место среди причин смерти больных после искусственного аборта и первое место среди причин смерти в послеоперационном периоде больных раком тела и шейки матки.

В то же время необходимо учитывать, что частота ТЭЛА не определяется данными аутопсий, поскольку не все случаи этого грозного осложнения заканчиваются смертельными случаями. Опубликованные в научной литературе данные не относятся к нашему реальному времени. Наше сегодня – это улучшение диагностики, значительное увеличение числа родов и операций в тех случаях, когда раньше мы не могли себе этого позволить: тяжелая экстрагенитальная патология, оперированное сердце, тромбофилии и др.

Источником ТЭЛА чаще всего являются тромбы из бассейна нижней полой вены (более 90%), в том числе из нижних конечностей – 63%, тазовых сплетений – 20%. В 5 – 20% случаев источником тромбов является правое предсердие или правый желудочек. Особую опасность представляют аксиальные тромбы (по И.В. Давыдовскому (1969) – “больные”), которые соединены с венозной стенкой лишь дистальным концом (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

**Этиология.** Причиной ТЭЛА является отрыв тромба от места его формирования и закупорка им части или всего русла легочной артерии. В 85 – 95% случаев источник эмболии находится в бассейне нижней полой вены, реже в правых отделах сердца (8,1 – 10,4%) и венах верхних конечностей (Е.М. Шифман, 2002; А. Kokkola, 1996; Э.К. Айламазян, 2002; И.И. Сахарчук та співавт., 2003; Б.М. Тодуров и соавт., 2003а). Факторы риска аналогичны таковым при развитии ТЭО.

**Патогенез.** В патогенезе ТЭЛА ведущее место принадлежит механическим и химическим факторам, которые обуславливают возникновение и прогрессирование нарушений в органах и системах больных. В первую очередь патофизиологические изменения при ТЭЛА определяются острой окклюзией легочно-артериального русла и легочно-артериальной гипертензией различной степени выраженности, что ведет к повышенной нагрузке на правый желудочек, а в ряде случаев к его острой недостаточности. Легочная гипертензия обычно возникает при закупорке более 30% артериального сосудистого русла легких, клинически значимой становится при 50%, а коллапс возникает при закрытии 70% и более легочного артериального русла (В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко, 1990).

Описанный механизм возникновения легочно-артериальной гипертензии относят к механическому фактору и он является ведущим в случаях эмболии крупных ветвей легочной артерии. В то же время в патогенезе развития легочно-артериальной гипертензии большая роль принадлежит химическому (вторичному) фактору. Из тромбов и эндотелия сосудов легких высвобождаются биологически активные амины (серотонин, гистамин, брадикинин, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландины и др.), которые раздражают сосудистые и бронхиальные рецепторы. Раздражение последних приводит к спазму сосудов и бронхов, что усугубляет нарушение баланса между вентиляцией и перфузией. Химический фактор преобладает при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Схематически патофизиология ТЭЛА представлена на схеме 7.1.

В генезе патофизиологических изменений выделяют (В.С. Савельев и соавт., 2001) три рефлекторных механизма ответной реакции сердечно-сосудистой системы на ТЭЛА:

- падение системного артериального давления;
- спазм не подвергнутых эмболизации легочных артерий и артериол;
- рефлекторную одышку, которая наряду с уменьшением кровотока через легкие способствует углублению гипоксии.

Максимальная величина систолического давления в малом круге кровообращения в острой стадии ТЭЛА у лиц без исходных нарушений сердечно-сосудистой системы никогда не превышает 70 мм рт.ст. Негипертрофированный правый желудочек из-за ограниченных резервных возможностей не способен генерировать более высокий уровень гемодинамической активности в условиях острой блокады легочного кровотока (В.С. Савельев и соавт., 2001; П.И. Тураев и соавт., 2002).



Схема 7.1. Патофизиология тромбэмболии легочных артерий

Схема 7.1



Выраженность гемодинамических сдвигов в малом круге кровообращения определяется в большей степени объемом тромбоземболического поражения, поскольку для возникновения гипертензивных реакций необходима обструкция не менее половины сосудистого русла легких.

Последующее развитие правожелудочковой недостаточности при критическом объеме обструкции сосудистого русла легких обусловлено резким снижением сократимости сердечной мышцы. Непосредственной причиной нарушения сократительной функции правого желудочка и развития недостаточности кровообращения, вызванных ТЭЛА, считают развитие относительной ишемии миокарда в условиях гиперфункции и выраженной гипоксемии.

Эмболическая обструкция легочных артерий существенно нарушает газообмен. Низкое напряжение кислорода в артериальном русле большого круга кровообращения вызвано нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений, анатомическим и физиологическим шунтированием крови и значительным ускорением легочного кровотока. Возникает эффект право-левого шунта. За счет вентилируемых, но перфузируемых альвеолярных участков увеличивается функциональное мертвое пространство. Циркуляторные и вентиляционные расстройства вызывают также увеличение альвеолярно-артериальной разницы напряжения кислорода (В.С. Савельев и соавт., 2001; П.И. Тураев и соавт., 2002).

Снижение оксигенации крови определяется в основном объемом тромбоземболического поражения васкулярного русла легких. Артериальная гипоксемия отсутствует у больных с малой величиной окклюзии легочно-артериального русла. У 72% больных с ТЭЛА имеет место тяжелая гипоксемия ( $PaO_2$  ниже 60 мм рт.ст.).

Снижение кровоснабжения миокарда обусловлено уменьшением аортокоронарно-венозного градиента из-за повышения давления в правых отделах сердца и его снижения в аорте. Одновременно артериальная гипоксемия усугубляет кислородное голодание сердца, что особенно значимо при сопутствующей коронарной патологии. В результате ТЭЛА может привести к развитию левожелудочковой недостаточности с легочной венозной гипертензией и отеком легких.

Поддержанию системного артериального давления при обширном эмболическом поражении легочных артерий способствует возрастание общего периферического сосудистого сопротивления. Прогрессирующее падение сердечного выброса, несмотря на централизацию кровообращения, вызывает необратимую системную гипотензию, шок и асистолию.

У больных с застойной сердечной недостаточностью, при митральном стенозе, при хронических обструктивных заболеваниях легких со снижением кровотока в бронхиальных артериях и нарушении бронхиальной проходимости в 10 – 30% случаев ТЭЛА осложняется развитием инфаркта легкого.

"Свежие" тромбоземболы в сосудах легких с первых дней болезни начинают лизироваться. Лизис продолжается в течение 10 – 14 суток.

**В большинстве случаев, когда жизни больных угрожает ТЭЛА, врачи имеют достаточно много времени для проведения экстренных диагностических и лечебных мероприятий** (В.С. Савельев,

2001). В первый час заболевания умирает примерно  $\frac{1}{3}$  больных с массивным эмболическим поражением легочных артерий. Исходно "здоровые" в гемодинамическом плане молодые люди переживают этот срок. Часть из них может погибнуть в течение первых суток и позже с момента ТЭЛА. У многих, даже в отсутствие специфического лечения, постепенно восстанавливается проходимость сосудов за счет эндогенного гуморального и лейкоцитарного тромболизиса, высокой степени активности процессов ретракции и васкуляризации тромбов.

Если в легочное артериальное русло попадает тромбоэмбол с явлениями соединительнотканной трансформации, то постэмболическая окклюзия сосудов сохраняется на протяжении всей оставшейся жизни больного. Обструкция крупных легочных артерий приводит к развитию тяжелой гипертензии в малом круге кровообращения и формированию хронического легочного сердца. От его декомпенсации пациенты погибают спустя месяцы и даже годы после возникновения эмболии.

**Патанатомия.** Наиболее часто тромбоэмболы заносятся в легочную артерию из сосудов системы нижней полых вены, прежде всего глубоких вен нижних конечностей и таза при их тромбофлебите или флеботромбозе. Довольно часто источником тромбоэмболии является катетеризованная крупная вена, где рано и довольно часто образуются пристеночные тромбы. Эмболы такого происхождения особенно опасны вследствие того, что в большинстве случаев они инфицированы, а инфаркты, которые возникают вследствие тромбоэмболии системы легочной артерии, обсеменяются микроорганизмами и нагнаиваются. Эмболы, которые отрываются от инфицированных тромбов, как правило, довольно мелкие – соответственно и инфаркты легких бывают небольших размеров, однако они часто являются множественными. Обычно эмболы длинные и свернутые в клубок. Величина тромбоэмбола зависит от его источника: тромбоэмболы диаметром более 8 мм образуются в подвздошных и полых венах, диаметр 5 – 8 мм характерен для тромбов, которые образуются в крупных венах бедра, еще меньше – для вен голени (П.Ф. Калитиевский, 1987). Крупные эмболы могут останавливаться в области бифуркации легочного ствола и перекрывать просвет правой и левой легочных артерий (см. цв. вкл., рис. XV).

Массивная тромбоэмболия ствола легочной артерии приводит к внезапной остановке кровообращения вследствие развития пульмокоронарного рефлекса и обтурационного шока. Эмболия разветвлений легочной артерии среднего калибра приводит к развитию кровоизлияний в легочную ткань, а обтурация концевых ветвей – к развитию инфарктов легких (см. цв. вкл., рис. XVI). При патогистологическом исследовании наблюдается расширение сосудов системы легочной артерии и заполнение их просвета тромбоэмболическими массами.

В первые дни развития синдрома тромбоэмболические массы не спаяны со стенкой сосудов, однако в дальнейшем, вследствие повреждения эндотелиальных клеток, возникает воспалительная реакция, и они лизируются или подвергаются организации. В составе эмболов можно наблю-

дать пеструю картину, что обусловлено наслаением новых тромботических масс на мигрирующий в просвете вен оторвавшийся тромб.

Вследствие прекращения кровообращения в определенном участке системы легочной артерии в легких возникает, как правило, геморрагический инфаркт. Он имеет форму конуса, основание которого направлено к плевре, где возникает реактивный фибринозный плеврит. Верхушкой конуса является сосуд, который обтурирован тромбозмболом. Некротически измененные ткани имеют высокую плотность и темно-красный цвет, что обусловлено имбибицией участка патологического процесса кровью из системы бронхиальных артерий (см. цв. вкл., рис. XVII).

При патогистологическом исследовании в легких наблюдаются массивные кровоизлияния с заполнением кровью просветов альвеол. Клеточные элементы межальвеолярных перегородок некротизируются (см. цв. вкл., рис. XVIII).

По периферии зоны инфаркта возникает воспалительная реакция в виде инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. При инфицировании зоны инфаркта возникает тромбинфарктная пневмония, которая может иметь характер гнойной. Организующийся участок инфаркта прорастает соединительной тканью, вследствие чего возникает очаговый пневмосклероз. Между листками плевры, как правило, остаются сращения (шварты).

**Клиническая картина.** Клиника различается от почти полного отсутствия симптомов (немые эмболии) до быстроразвивающегося состояния острой легочно-сердечной недостаточности и зависит от количества и калибра обтурированных легочных сосудов, а также от степени выраженности гемодинамических нарушений (Г.М. Савельева и соавт., 2000; Э.К. Айламазян и соавт., 2002). В этой связи, по данным патологоанатомических исследований, у 50 – 80% умерших больных диагноз ТЭЛА клиницистами не ставится вообще (И.И. Сахарчук та співавт., 2003). Внезапно возникает одышка, сухой кашель, возбуждение, боль за грудиной, цианоз лица и верхней половины туловища, глубокий обмороч, коллапс, тахикардия, тахипноэ (25 – 40 дыхательных движений в 1 мин). Острая легочно-сердечная недостаточность в течение нескольких минут может привести к смерти пациентки (Е.Н. Амосова, Я.В. Дыкун, В.Г. Мишалов, 1998; М. Уильямс, 1999; Э.К. Айламазян и соавт., 2002). Полный клинический синдром при ТЭЛА отмечается только у 16% больных.

У ¼ больных ТЭЛА развивается, как правило, внезапно, на фоне гладкого течения послеоперационного периода и оказывается полной неожиданностью для акушеров-гинекологов.

Выраженность клинической картины и симптоматика ТЭЛА зависит от клинико-анатомических особенностей тромбозмболической обтурации:

- сверхмассивная (стволовая) – тромб перекрывает от 75 до 100% просвета легочных сосудов;
- массивная – от 45 до 75%;
- немассивная (долевая) – от 15 до 45%;
- мелкая – менее 15%;



- мельчайшая (микрососудистая).

В то же время гипертензия малого круга поддерживается внутривидными вазо-вазальными рефлексамии, гуморальными факторами (биогеиные амины, полипептиды, простагландини), которые приводят к спазму сосудов, бронхов и нарушениям вентиляционно-перфузионных соотношений. Положение усугубляется при наличии хронических заболеваний сердца и легких, когда даже мелкая эмболия может рефлекторно вызвать легочный артериальный криз.

Согласно классификации, предложенной В.А. Жмуром (1978), выделяют четыре формы ТЭЛА:

1. **Молниеносная** – в клинической картине преобладают асфиксия, болевой синдром, резкое падение АД. Пациентка утрачивает сознание, отмечается диффузный цианоз, преимущественно верхней половины туловища, остановка дыхания и сердечной деятельности. Данная форма развивается, как правило, при условии 70 – 100% окклюзии ствола или главных ветвей легочной артерии. Смерть наступает в течение 10 – 15 мин. Патанатомических изменений в легочной ткани не обнаруживается.

2. **Быстрая** – развивается при окклюзии 50 – 70% сосудистого русла и сопровождается тахипнозом, синусовой тахикардией, артериальной гипотензией, ангинозоподобными болями, нарушениями церебральной перфузии, кашлем, повышением температуры тела. Смерть наступает через 30 – 60 мин. В легких обнаруживаются застойные явления.

3. **Замедленная** – в клинике те же признаки, смерть наступает через несколько часов и в легких обнаруживается начало геморрагического инфаркта.

4. **Стертая** – в клинике преобладает пневмоническая, сердечная недостаточность, в легких – инфаркт-пневмония. Смерть, как правило, наступает в отдаленный период.

ТЭЛА мелких ветвей клинически может проявляться приступами немотивированной одышки и тахикардии, головокружением, потерей сознания, пароксизмами фибрилляции предсердий и недретительным болевым синдромом. В результате неспецифичности симптоматики и ее малой выраженности процент своевременной диагностики ТЭЛА в этих случаях очень низкий. В то же время своевременная диагностика имеет огромное значение, поскольку у 30% таких пациентов в дальнейшем развивается массивная ТЭЛА со смертельным исходом (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001; И.И. Сахарчук та співавт., 2003).

Достаточно часто (10 – 34%) наблюдается рецидивирующее течение ТЭЛА. Это микротромбоэмболии со “стертой” клиникой, приводящие к развитию пневмосклероза, эмфиземы легких, прогрессирующей легочной гипертензии. Каждый из рецидивов может привести к внезапной смерти от массивной ТЭЛА или рефлекторного легочного артериального криза (В.И. Черный, Т.П. Кабанько, И.В. Кузнецова, 2000; П.И. Тураев и соавт., 2002).

По степени уменьшения частоты симптомов ТЭЛА можно представить так: боль за грудиной – 100%, одышка – 100%, сухой кашель – 80%, пани-

ческий страх – 60%, спутанность сознания – 50%, гипотония, тахикардия более 100 уд/мин – 58%, акцент II тона над легочной артерией – 53%, кровохарканье – 50%, влажные хрипы – 50%, непродуктивный кашель – 50%, повышение температуры – 45%, правожелудочковый ритм галопа – 35%, тромбоз плевры – 33%, шум трения плевры – 20%, цианоз – 20%.

В зависимости от преобладания указанных симптомов различают множество синдромов ТЭЛА:

**1. Легочно-плевральный синдром** – внезапно возникает ощущение нехватки воздуха, “немотивированной” одышки, боли за грудиной (чаще в нижних отделах), кашель, иногда с мокротой, кровохарканье. Этот синдром чаще возникает при малой и субмассивной эмболии, то есть при закупорке долевой артерии или периферических разветвлений легочной артерии, и характерен для инфаркта легких.

**2. Кардиальный синдром** – боль и ощущение дискомфорта за грудной, тахикардия и гипотония, может быть спутанность сознания. У больного может иметь место отек шейных вен, положительный венный пульс, усиленный сердечный толчок, акцент II тона на легочной артерии, повышение ЦВД. Эта картина чаще характерна для массивной эмболии.

**3. Церебральный синдром** – головокружение и внезапная мышечная слабость, помрачение и/или потеря сознания, эпилептиформные судороги и/или очаговые нарушения как следствие гипоксии вещества мозга.

**4. Абдоминальный синдром** – тошнота, рвота и, главное, резкая боль в правом верхнем квадранте живота, что часто является причиной диагностических ошибок. Причиной боли является застой крови и отек тканей печени, что приводит к резкому растяжению гилссоновой капсулы печени.

**5. Синдром острой сосудистой недостаточности** – длительный коллапс со снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации, олигурия с последующей протеинурией и гематурией.

**6. Синдром острой дыхательной недостаточности** – выраженная гипервентиляция в сочетании с артериальной гипоксемией, гипоканией и респираторным алкалозом. Подобная симптоматика может имитировать острую бронхолегочную патологию: обструктивный бронхит, очаговую или крупозную пневмонию, экссудативный плеврит.

Ни один из перечисленных синдромов не является патогномичным для ТЭЛА, однако при проведении дифференциальной диагностики нужно учитывать, что отсутствие таких симптомов, как одышка, тахикардия, боли в грудной клетке, ставит под сомнение наличие ТЭЛА. Значение этих симптомов значительно возрастает при наличии у больного варикозной болезни (В.И. Черный, Т.П. Кабанько, И.В. Кузнецова, 2000).

При определении диагностической и лечебной тактики считаем целесообразным использовать апробированную клиницистами классификацию ТЭЛА, разработанную В.С. Савельевым (1985), которая имеет четкую тактическую направленность. В ней отражены уровень окклюзии, распространенность эмболической обструкции, состояние гемодинамики и наличие осложнений, т.е. все факторы, влияющие на прогноз и выбор метода лечения.

Для ТЭЛА характерно множественное поражение с полной и частичной окклюзией сосудов различного калибра, поэтому автор в основу определения локализации тромба положил проксимальный уровень эмболии, указывающий на тяжесть заболевания и тактику лечения. Объем обструкции определяют по ангиопульмограммам, с учетом не только локализации эмболов, но и степени вызванных ими нарушений кровотока – ангиографического индекса Миллера и перфузионного дефицита, по данным радионуклидного перфузионного сканирования.

При легкой степени нарушения перфузии их величины составляют соответственно до 16 баллов и 29%. При таком объеме поражения васкулярного русла у исходно здоровых лиц давление в легочном стволе и правых полостях сердца не выходит за пределы нормы. Величины ангиографического индекса и перфузионного дефицита (27 баллов, 60% и выше) характеризуют крайне тяжелую степень нарушения легочной перфузии (критический уровень), при которой распространенность эмболической окклюзии значительно снижает сердечный выброс, что прогностически наиболее неблагоприятно.

В случае средней и тяжелой степени перфузионных нарушений, когда ангиографический индекс находится в диапазоне от 17 до 26 баллов, а перфузионный дефицит – от 30 до 59%, обычно нет непосредственной опасности для жизни больного. Однако в постэмболическом периоде, если не удастся восстановить проходимость васкулярного русла, развивается хроническая легочная гипертензия.

Третьим критерием взяты гемодинамические расстройства, выраженность которых определяет прогноз. Тяжесть этих изменений оценивают по результатам измерения давления в правом желудочке или легочном стволе. Оценивают также данные определения сердечного выброса. Гемодинамические нарушения у пациентов с системной артериальной гипотонией считаются резко выраженными при любом уровне давления в малом круге кровообращения.

В острой стадии заболевания величина систолического давления в правом желудочке, равная 70 мм рт.ст., является критической. Систолическое давление выше 75 мм рт.ст., зарегистрированное в ближайшем постэмболическом периоде, всегда указывает на наличие сопутствующей сердечно-легочной патологии либо рецидивирующий характер тробоэмболии.

### **Классификационно-оценочные критерии ТЭЛА**

#### ***1. Локализация***

**А. Проксимальный уровень эмболической окклюзии:**

- сегментарные артерии;
- долевыми и промежуточными артериями;
- главные легочные артерии и легочный ствол.

**Б. Сторона поражения:**

- левая;
- правая;
- двустороннее.

**II. Степень нарушения перфузии легких**

Степень	Ангиографический индекс, баллы	Перфузионный дефицит, %
I (легкая)	До 16	До 29
II (средняя)	17 – 21	30 – 44
III (тяжелая)	22 – 26	45 – 59
IV (крайне тяжелая)	27 и более	60 и более

**III. Характер гемодинамических расстройств**

Гемодинамические расстройства	Давление, мм рт. ст.				СИ, л/мин/м <sup>2</sup>
	в аорте	в правом желудочке			
		систолическое	конечное диастолическое	среднее	
Умеренные или без них	Выше 100	Ниже 40	Ниже 10	Ниже 19	3,0 и выше
Выраженные	То же	40 – 59	10 – 20	19 – 24	2,5 – 2,9
Резко выраженные	То же Ниже 100	60 и выше –	21 и выше –	25 и выше –	Ниже 2,5 То же

**IV. Осложнения**

- инфаркт легкого (инфарктная пневмония);
- парадоксальная эмболия большого круга кровообращения;
- хроническая постэмболическая легочная гипертензия.

Осложнения тробоэмболии в классификации отнесены к четвертому критерию. Иногда термин "инфаркт легкого" употребляют в качестве синонима эмболии легочной артерии. отождествлять эти понятия нельзя, так как инфаркт развивается далеко не во всех случаях и участках тробоэмболии, поэтому он и отнесен к осложнениям ТЭЛА. Учитывают также парадоксальную эмболию большого круга кровообращения и хроническую постэмболическую легочную гипертензию.

Предложенная вниманию специалистов классификация основана на оценке распространенности эмболической окклюзии и степени выраженности гемодинамических расстройств по результатам рентгеноконтрастного и радионуклидного исследований васкулярного русла легких, а также данных катетеризации полостей сердца.

В случае невозможности проведения ангиографической диагностики и прямого измерения давления в малом круге кровообращения следует использовать данные перфузионного сканирования легких в сочетании с критериями непрямого оценки внутрисердечной гемодинамики, полученными при эхокардиографии. При отсутствии такой информации допустимо деление на массивную эмболию, о которой свидетельствуют начальный коллапс, тяжелое общее состояние больного, признаки острой перегрузки правого сердца на ЭКГ, дилатация сердца (на основании данных рентгенологических исследований), и немассивную, протекающую с менее выраженной клинической симптоматикой.

**Диагностика.** Ключевыми моментами в диагностике ТЭЛА до настоящего времени остается настороженность врача, учет наиболее важных факторов риска и наличие характерных клинических признаков.

Типичными клиническими признаками ТЭЛА являются одышка, артериальная гипотензия, тахикардия, боль в грудной клетке, акцент II тона над легочной артерией, кашель. При молниеносной форме тяжелой массивной ТЭЛА – неожиданное прекращение кровообращения (электромеханическая диссоциация), резкий цианоз или бледность кожи верхней половины тела или одышка, шок, отек шейных вен. При острой среднетяжелой – артериальная гипотензия, дыхательная и правожелудочковая недостаточность, признаки инфаркта легких. При рецидивирующей – повторные приступы немотивированной одышки (Г.М. Савельева и соавт., 2000; А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001; П.И. Тураев и соавт., 2002).

Во время диагностики необходимо в первую очередь учесть наличие факторов риска ТЭО:

- возраст более 35 лет;
- ожирение;
- патология беременности и родов;
- родоразрешение (особенно экстренное оперативное родоразрешение);
- варикозная болезнь (преимущественно поражение нижних конечностей) – источником ТЭЛА в 50% случаев является тромбоз глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента, в 1 – 5% – тромбоз глубоких вен голени. По данным С.М. Vate et al.(1995), смертельная ТЭЛА развивается после различных хирургических вмешательств у 13 – 15% больных с бессимптомно протекающим тромбозом глубоких вен голени;
- нарушения свертывающей системы крови;
- врожденные тромбофилии – дефицит АТ-III, протеинов С, S, АФС;
- применение пероральных контрацептивов (повышение абсолютного риска составляет 1 – 3 случая на 1 000 000 женщин в год (B. Van Pinxteren et al., 2000);
- при приеме ЗГТ в постменопаузе, по мнению M. Devor et al. (1992) и D. de Aloysio et al. (1993), используемые дозы конъюгированных эстрогенов не повышают свертываемость крови. В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у пациенток, которые уже перенесли ТЭО (R.L. Young et al., 1991);
- травмы и длительные операции;
- выраженная дегидратация и сгущение крови вследствие неукротимой рвоты (ранние гестозы), гастроэнтерита, бесконтрольного самолечения слабительными и мочегонными препаратами;
- длительная иммобилизация в связи с болезнью или вынужденные фиксированные положения ног в автомобиле, самолете и т.д.(J.H. Scurr et al., 2001);
- катетеризация магистральных и периферических вен;
- септические заболевания;

- экстрагенитальная патология – ишемическая болезнь и ревматические пороки сердца, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, сахарный диабет, полицитемия;
- сопутствующие злокачественные новообразования, лейкозы.

Учитывая приведенные факторы риска, еще раз подчеркнем, что решающее значение в патологическом тромбообразовании имеет динамическое взаимодействие таких факторов (триада Вирхова):

- замедление кровотока (венозный стаз);
- гиперкоагуляция;
- повреждение сосудистой стенки.

***Патогномоничных симптомов ТЭЛА не существует, поэтому для установления диагноза необходимо учитывать результаты инструментальных методов исследования.***

***Обзорная рентгенография и ангиопульмонография легких*** позволяют выявить следующие изменения: уплотнение ткани легких за счет обеднения сосудами легочной ткани, увеличение контуров ветви легочной артерии с последующим обрывом сосуда (при массивной ТЭЛА), дефекты наполнения, очаги замедленного кровообращения, асимметрия тока крови, периферическая треугольная тень воспаления легочной ткани над диафрагмой (в более поздние сроки при инфаркте легких), выпот в плевральную полость, немного поднятая диафрагма.

***Обзорная рентгенография*** лишена должной диагностической специфичности в отношении ТЭЛА. Не вызывает сомнения тот факт, что острая дилатация правых отделов сердца с расширением путей венозного притока, высокое стояние купола диафрагмы на стороне окклюзии и симптом Вестермарка (обеднение сосудистого рисунка легких в зоне острой эмболической обструкции) свидетельствуют о массивном характере эмболического поражения. В то же время все вышеперечисленные изменения могут быть отражением совершенно иной патологии. Почти у  $1/3$  больных рентгенографические признаки эмболии либо вообще отсутствуют, либо не могут быть выявлены из-за неокклюзивного и множественного характера эмболических нарушений, особенно на фоне хронических заболеваний легких. Также нечасто выявляют классическую треугольную тень легочного инфаркта при периферических локализациях тромбоза эмболии, поэтому в настоящее время рентгенологические данные имеют большее значение не для уточнения диагноза ТЭЛА, а для исключения других сходных по симптоматике заболеваний и для правильной трактовки результатов радионуклидного исследования перфузии легких.

***Ангиопульмонография*** позволяет с большой степенью достоверности подтвердить или опровергнуть диагноз легочной эмболии, судить о ее характере и оценить суммарный объем поражения васкулярного русла легких.

Ангиография, являясь "золотым стандартом" в топической диагностике легочной эмболии, абсолютно показана во всех случаях, когда не исключается массивное эмболическое поражение сосудов легких (в том числе при сомнительных данных сканирования) и решается вопрос о выборе метода лечения: хирургическая операция – эмболэктомия или медикаментозная дезобструкция – тромболитиз.

На смену крупноформатной "пришла" цифровая субстракционная легочная ангиография, которая позволяет получить изображение легочных артерий при периферическом интравенозном введении контрастного вещества. В мире разработаны, но пока еще в urgentных ситуациях широко не применяются неинвазивные компьютерные томографические методы лучевой оценки состояния легочного русла, не уступающие по диагностическому качеству традиционной ангиографии.

**Исследование газов артериальной крови.** Частое проявление ТЭЛА – гипоксемия без гиперкапнии ( $pO_2$  ниже 70 мм рт.ст.,  $pCO_2$  ниже 32 мм рт.ст.). Если  $pO_2$  выше 85 мм рт.ст., ТЭЛА маловероятна (но не исключена).

**Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких**, выполняется после внутривенного введения макросфер альбумина, меченных  $^{99m}Tc$  или  $^{125}I$ , и признана всеми специалистами наиболее адекватным методом скрининга ТЭЛА. Распределение радиоактивного препарата отражает обусловленные эмболической окклюзией артерий изменения легочного кровотока. В зависимости от выраженности дефектов перфузии легочной ткани выделяют высокую ( $\geq 80\%$ ), среднюю (20 – 79%) и низкую ( $\leq 19\%$ ) вероятность наличия ТЭЛА. В идеале именно этот метод должен предшествовать остальным инструментальным исследованиям. Отсутствие нарушений легочного кровотока на перфузионных сцинтиграммах, выполненных, как минимум, в двух проекциях – передней и задней (лучше использовать еще и 2 дополнительные боковые проекции), полностью исключает диагноз ТЭЛА.

Сканографическая семиотика массивной легочной эмболии определяется характером окклюзии (полная или частичная), ее длительностью, а также различными сочетаниями поражения крупных и мелких ветвей. При эмболии одной из главных легочных артерий в 60% случаев нарушения перфузии регистрируют над всей поверхностью легкого. Неокклюзивное поражение характеризуется диффузным снижением радиоактивности, а также значительной деформацией легочного контура. В 40% наблюдений поражение центральных легочных артерий проявляется на сканограммах сегментарными и долевыми дефектами, что затрудняет точное определение локализации тромбозов. При заболеваниях легких (пневмония, эмфизема) наблюдается одновременное снижение перфузии и вентиляции (М. Уильямс, 1999).

**Электрокардиография (ЭКГ)** в 12 отведениях позволяет, во-первых, исключить острый инфаркт миокарда и выявить признаки, характерные для ТЭЛА: изменения комплексов QRS и ST, признаки перегрузки правого желудочка – полная или неполная блокада правой ножки пучка Гисса, синдром S1QIII при отсутствии QII, смещение переходной зоны к отведению V5, инверсия зубца T в отведениях III, aVF, V1-V4, появление мерцающей аритмии. Диагностическая ценность повышается при наличии нескольких признаков.

Электрокардиография в большинстве случаев помогает лишь заподозрить распространенную эмболическую окклюзию сосудистого русла легких. Центральная локализация эмболической окклюзии в 8 раз чаще со-

проводятся изменениями, характерными для острой коронарной недостаточности по сравнению с поражениями долевых и сегментарных ветвей.

В практической лечебной работе приходится сталкиваться с ситуациями, когда даже опытные кардиологи остро возникшие ЭКГ-симптомы, обусловленные ТЭЛА, связывают с проявлениями инфаркта задней стенки левого желудочка.

Оценивая диагностическое значение электрокардиографии, следует подчеркнуть, что она должна применяться во всех случаях, подозрительных на тромбоэмболическую окклюзию легочных артерий, так как позволяет с определенной долей вероятности судить о тяжести гемодинамической ситуации и помогает в выборе тактики дальнейшего обследования больного. Между тем ее диагностические возможности ограничены, отсутствие ЭКГ-изменений не исключает наличие легочной эмболии.

**Эхокардиография (ЭхоКГ)** позволяет визуализировать тромбы в полостях правого сердца, оценить структурное и функциональное состояние правого желудочка, степень легочной гипертензии, исключить патологию клапанного аппарата сердца и миокарда левого желудочка. Кроме того, метод дает возможность контролировать регрессию эмболической блокады легочного кровотока в процессе лечения. Данные ЭхоКГ необходимы для дифференциальной диагностики ТЭЛА с инфарктом миокарда, выпотным перикардитом, расслаивающей аневризмой грудной аорты, тампонадой сердца, тромбозом верхней полой вены. Контрастирование полостей сердца увеличивает разрешающие возможности метода в выявлении шунтирования крови справа налево через септальный дефект. С помощью эходоплеркардиографического исследования можно получить развернутую информацию об изменениях внутрисердечной гемодинамики не только в остром периоде заболевания, но и в процессе лечения ТЭЛА, а также в отдаленном постэмболическом периоде. Вместе с тем отрицательный результат эхокардиографии ни в коей мере не исключает диагноза легочной эмболии. Внедрение в клиническую практику внутрисосудистого ультразвукового сканирования дает надежду на повышение качества визуализации тромбоэмболов в проксимальном легочном сосудистом русле.

Решающую роль в топической диагностике тромбоэмболии легочных артерий и оценке гемодинамических расстройств в малом круге кровообращения играют катетерные методы диагностики.

**Прямая регистрация внутрисердечного давления и минутного выброса сердца** дает возможность наиболее точно оценить характер и выраженность гемодинамической реакции на эмболию. Зондирование правых отделов сердца и легочной артерии с регистрацией кривой давления имеет большое значение, поскольку:

- обнаруживаемая при этом гипертензия считается одним из признаков эмболической закупорки в системе легочной артерии;
- повышение давления в легочной артерии является причиной появления некоторых симптомов, выявляемых при рентгенологическом исследовании



(расширение корней легких), электрокардиографии (перегрузка правых отделов сердца);

• степень легочной гипертензии может иметь прогностическое значение при ТЭЛА.

Без определения степени легочной гипертензии, состояния сократимости правого желудочка и тяжести гипоксемии с учетом величины системного артериального давления крайне трудно выбрать необходимое лечебное мероприятие.

**Обследование системы гемостаза** позволяет выявить гиперкоагуляцию, гиперагрегацию тромбоцитов, повышенный уровень ПДФ, снижение уровня АТ-III. Выявляется повышенный уровень D-димера в крови, что свидетельствует о наличии флеботромбоза в системе нижней полой вены (норма в III триместре беременности 1,45 мг/л, при эклампсии – 5,62 мг/л).

**Ультразвуковое доплеровское обследование вен нижних конечностей** позволяет диагностировать проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей при наличии его симптомов. Относительным недостатком метода можно считать затруднения, которые имеются при ультразвуковом исследовании илиокавального сегмента. Его тщательный осмотр возможен лишь после специальной подготовки кишечника. Чувствительность метода снижается при наличии бессимптомного тромбоза, но нормальный результат исследования не исключает наличие ТЭЛА. Метод имеет большое будущее, так как с его помощью можно осуществлять динамический контроль за тромботическим процессом.

**Флебография** считается одним из основных методов поиска источника легочной эмболии. При проксимальной локализации тромбоза методом выбора должна быть ретроградная илиокавография, которую проводят на заключительном этапе комплексного рентгеноконтрастного исследования – после зондирования правых отделов сердца и ангиопульмонографии. Для этого катетер, с помощью которого осуществляют легочную ангиографию, ретроградно низводят в нижнюю полую вену и по нему против тока крови инъецируют рентгеноконтрастный препарат. Результаты флебографического исследования определяют необходимость и характер профилактического вмешательства на венозной системе: имплантация фильтрующих устройств, пликация или перевязки вен.

Использование вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, рентгенографии грудной клетки и флебографии во время беременности допустимо, особенно в случаях, когда результаты других методов исследования недостаточно информативны. Допустимость лучевых методов обусловлена тем, что риск злокачественных новообразований у плода повышается при дозе облучения более 0,05 Гр. В то же время доза облучения, которую получает плод при флебографии, составляет 0,005 Гр, а при сцинтиграфии легких – всего 0,0005 Гр (C.S. Marcus et al., 1985; J.S. Ginsberg et al., 1989).

М.Уильямс (1999) считает предпочтительным следующий диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА (схема 7.2).

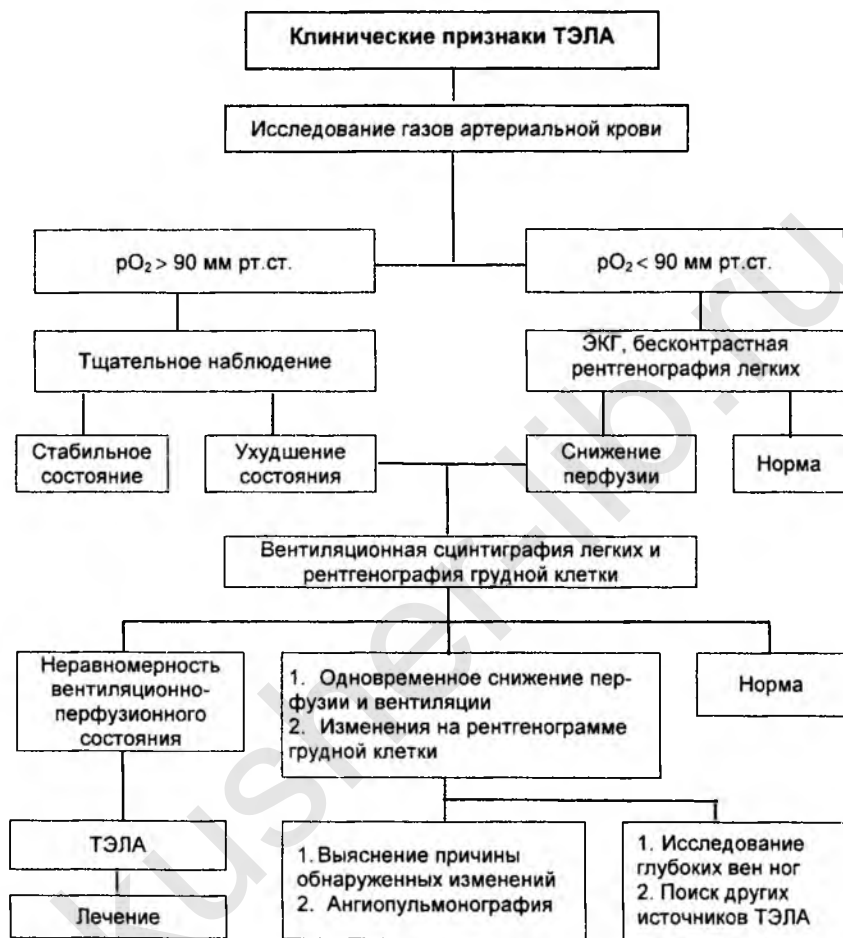


Схема 7.2. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА (по М.Уильямс, 1999, с дополн.)

В оптимальном варианте (В.С. Савельев, 2001; П.И. Тураев и соавт., 2002) специальные методы исследования должны применяться в такой последовательности: сначала записывают ЭКГ и выполняют бесконтрастную рентгенографию органов грудной клетки, затем (если диагноз эмболии не исключен) перфузионное сканирование легких. По результатам радионуклидного исследования судят о необходимости проведения ангиопульмонографии, которая возможна только в условиях специализированного лечебного учреждения. Ее применяют, если после сканирования диагноз эмболии остается сомнительным или обнаружено обширное пора-

жение, при котором может оказаться необходимой тромболитическая терапия или эмболектомия из легочных артерий.

**Необходимые консультации специалистов:** хирурга, терапевта, врача интенсивной терапии.

### Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев дифференциальную диагностику необходимо проводить со многими экстремальными состояниями, встречающимися в практике акушеров-гинекологов (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

**1. Ишемическая болезнь сердца** и ее проявления – инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Критерии дифференциальной диагностики были разработаны П.Н.Злочевским (1978) и приведены в табл. 7.1.

Таблица 7.1

### Критерии дифференциальной диагностики ТЭЛА и инфаркта миокарда

Признаки	ТЭЛА	Инфаркт миокарда
Клинический фон	Длительный постельный режим, послеоперационный период, варикозная болезнь или ее осложнения (тромбофлебит, флеботромбоз), аритмии	Предшествующая стенокардия, инфаркт в анамнезе, психоэмоциональное перенапряжение
Характер боли	Чаще за грудиной, постоянная, распирающая, без иррадиации, связана с дыханием (главным образом на вдохе). Боль не исчезает даже после неоднократного парентерального введения анальгетиков и снимается, как правило, после трансфузии тромболитических препаратов	За грудиной, волнообразная, сжимающая с иррадиацией в левую руку, плечо, шею, челюсть, подлопаточную область, с дыханием не связана
Одышка	Не связана с физической нагрузкой. Число дыханий 30 – 40 в 1 мин без ортопноэ и обычно без признаков застоя в легких, сухой кашель	Тахипноэ не закономерно. При кардиальной астме или отеке легких одышка сочетается с ортопноэ и застойными явлениями в легких
Цианоз	Диффузный	Акроцианоз
Шок	Развивается часто и сочетается с подъемом ЦВД	Сочетается со снижением ЦВД
Кровохарканье	Характерно кровохарканье в сочетании с сухим раздражающим кашлем	Не характерно
Акцент II тона над легочной артерией	Отмечается часто	Не характерен
Шум трения плевры	Часто	Не характерен
Повышение температуры тела	От субфебрильной до гектической на протяжении от нескольких часов до нескольких суток	Не характерно

2. Дифференциальная диагностика ЗОВ и ТЭЛА должна проводиться с учетом критериев, приведенных в табл. 7.2.

Таблица 7.2

## Критерии дифференциальной диагностики ТЭЛА и ЗОВ

Признаки	ТЭЛА	ЗОВ
Клинический фон	Длительный постельный режим, послеоперационный период, варикозная болезнь или ее осложнения (тромбофлебит, флеботромбоз), аритмии	Роды, последовый или ранний послеродовый период. Часто бурная или дискоординированная родовая деятельность в сочетании с отхождением околоплодных вод
Характер боли	Чаще за грудиной, постоянная, распирающая, без иррадиации, нередко связана с дыханием	Чаще за грудиной
Сознание	Часто обморочные состояния или панический страх	Часто спутанное, моторное возбуждение, судороги по типу grand mal, потеря сознания, коматозное состояние
Одышка	Число дыханий 30 – 40 в 1 мин без ортопноэ и обычно без признаков застоя в легких, сухой кашель	Тахипноэ или диспноэ, дыхание поверхностное и аритмичное. Явления одышки нарастают
Цианоз	Диффузный	Общий, набухание вен шеи
Шок	Развивается часто (тахикардия более 100 уд/мин), сочетается с гипотонией и подъемом ЦВД	Тахикардия (120 – 140 уд/мин) сочетается с резким падением АД и значительным повышением ЦВД
Состояние матки	Не характерно	Гипотония или атония матки, наружное кровотечение
Признаки синдрома ДВС	Не характерны	Прогрессируют

3. Тяжелая бактериальная пневмония и ТЭЛА могут сопровождаться сходными клиническими признаками, такими как плевральная боль, кашель, кровохарканье, одышка, тахикардия, цианоз, гипотензия, шум трения плевры и гипертермия. Часто совпадают и рентгенологические признаки. В то же время бактериальная пневмония сопровождается потрясающими ознобами, выделением гнойной мокроты, бактериемией и лейкоцитозом. При эмболическом инфаркте легкого в анамнезе будут факторы риска ТЭЛА, кровянистая мокрота и серозно-геморрагический плевральный выпот. В зоне инфаркта обнаруживается зона распада с асептическим содержимым. Инфарктная пневмония обычно резистентна к антибактериальной терапии.

При спонтанном пневмотораксе основное значение имеют данные рентгенологического исследования. В то же время следует иметь в виду, что пневмоторакс и экссудативный плеврит изредка осложняют течение тробоэмболической окклюзии легочных артерий.

Кроме вышеперечисленных состояний при дифференциальной диагностике ТЭЛА необходимо также учитывать основные симптомы и данные дополнительных методов обследования при других критических состояниях: воздушной и жировой эмболиях, отеке легких, чаще кардиогенной этиологии, напряженном пневмотораксе, бронхиальной астме и бронхоастматическом статусе, внутреннем кровотечении, передозировке лекарственных средств (например, наркотических анальгетиков),

### **Неотложная помощь**

Алгоритмом первичной медицинской помощи при ТЭЛА должен обязательно владеть врач-гинеколог. **Неотложная врачебная помощь при ТЭЛА** до оказания специализированной помощи врачом интенсивной терапии состоит в следующем:

- **поддержание жизни в первые минуты** – не прямой массаж сердца (обеспечивает кровообращение в жизненно важных органах и позволяет фрагментировать и „протолкнуть” тромб по ходу легочного ствола, что уменьшает степень обструкции легочного сосудистого русла (В.С.Савельев, 1990), кислородотерапия (ингаляция кислорода через маску и носовые катетеры) и подготовка к переводу на искусственную вентиляцию легких;
- **катетеризация двух периферических и/или центральной вены;**
- **введение НФГ и НМГ** – при всех ситуациях, подозрительных на ТЭЛА: фраксипарин в дозе 0,6 мл или клексан в дозе 30 мг или гепарин в дозе 20 000 МЕ внутривенно струйно должны быть введены немедленно (!) до проведения дифференциального диагноза или подготовки к специальному обследованию.

**В дальнейшем, как правило, лечебные мероприятия проводятся вместе с врачом интенсивной терапии.**

**1. Борьба с болью и страхом.** Проводится нейролептаналгезия (устраняет боль, страх, катехоламинемию, снижает потребность тканей в кислороде). Внутривенно вводится 2 мл 0,25% раствора дроперидола, 1 – 2 мл 0,005% раствора фентанила, 1 – 2 мл 1% раствора димедрола. Дроперидол можно сочетать с введением 2 – 4 мл 50% раствора анальгина или 1 мл (30 мг) пентазацина (лексир, фортрал). Можно ввести внутривенно 2 мл трамала или препарат “Таламонал”, в 2 мл которого содержится 5 мг дроперидола и 0,1 мг фентанила; наркотические анальгетики (морфин, промедол, омнопон и пр.), мощные ненаркотические анальгетики со спазмолитиками (триган, баралгин), анальгин в сочетании с антигистаминными (димедрол) препаратами (Э.К. Айламазян и соавт., 2002).

**2. Устранение вазо-вазального внутрилегочного рефлекса.** Для этого необходимо вводить миотропные спазмолитики (эуфиллин 2,4% 10 – 20 мл в 400 мл реополиглюкина со скоростью 60 капель/мин, но-шпа, папаверин), бета-2-адреномиметики (алупент, астмопент, сальбутамол), средства, уменьшающие приток крови к правому сердцу, – нитроглицерин, изокет, 5-нитро, антихолинергические средства (платифиллин).

**3. Антитромботическая терапия.** НФГ и НМГ подавляют рост тромбов, способствуют их растворению и предупреждают тромбообразование, оказывают антисеротониновое и антибрадикининовое действие, что способствует устранению сосудод- и бронхосуживающих эффектов. Кроме того, прямые антикоагулянты значительно снижают риск повторной эмболии, которая очень часто является смертельной (М. Уильямс, 1999; В.С. Савельев и соавт., 2001). После внутривенного струйного введения 20 000 ЕД гепарина его продолжают вводить по 5000 ЕД/ч. Контроль за гепаринотерапией: АЧТВ (достижение несвертываемости на протяжении 100 с) 4 раза/сут. Затем доза гепарина постепенно снижается на 500 – 1000 ЕД/ч. Суточная доза: 30 000 – 60 000 ЕД. Курс лечения 7 – 10 сут обусловлен временем лизиса и организации тромба. За 3 дня до отмены гепарина назначают непрямые антикоагулянты (фенилин, пелентан, синкумар, варфарин), что обусловлено их способностью снижать уровень РС. Продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами составляет 3 месяца. НМГ (фраксипарин) вводится из расчета 0,1 мл/10 кг 2 раза/сут или фраксипарин форте – 0,1 мл/10 кг 1 раз/сут до 10 дней. По мнению А.С. Gallus (1990), антикоагулянтную терапию НМГ в послеродовом периоде целесообразно продолжать в течение 4 – 6 недель. В контролируемом исследовании Т. Bjerkeset et al. (1992), показано, что сочетанное применение прямых и непрямых антикоагулянтов достоверно снижает частоту смертности при ТЭЛА.

**4. Тромболитическая терапия.** Своевременное назначение современных тромболитических препаратов позволяет быстро и эффективно устранить тробоэмболию и сохранить жизнь пациентке (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; В.С. Савельев и соавт., 2001). Отношение к тромболитической терапии во время беременности не однозначно. Это связано с возможностью проникновения тромболитических препаратов через плаценту к плоду. Кроме того, их использование не рекомендовано за 10 дней до предполагаемого срока родов, при угрозе аборта или преждевременных родов, поскольку они могут спровоцировать опасные маточные кровотечения. В то же время в литературе имеются сообщения об успешном использовании тромболитиков при ТЭЛА во время беременности (В. Fagher et al., 1990; E. Seifried et al., 1991).

Для тромболитической терапии используют фибринолитики и тромболитики. К ним принадлежат препараты стрептокиназы (*стрептаза* – BEHRINGWERKE, *кабикиназа* – PHARMACIA & CO., *авелизин браун* – В. BRAUN MEHLSUNGEN), урокиназы (*укидан* – SERONO), альтеплазы (*актилизе* – BOEHRINGEN INGELHEIM, *активаза*), анитстреплазы (*apsac*). Из вышеперечисленных препаратов официально зарегистрированным в Украине является актилизе. Препараты стрептокиназы и урокиназы (фибринолитики) во время взаимодействия с плазминогеном крови или кровяного сгустка активируют его переход в плазмин – протеолитический фермент, способный расщеплять фибрин, фибриноген и некоторые другие протеины (V.J. Marder, S. Sherry, 1988). Препараты альтеплазы

(тканевые активаторы плазминогена, или собственно тромболитики) остаются неактивными в кровяном русле, пока не соединятся с фибрином, к которому имеют высокое сродство; только после этого начинается активация связанного с фибрином плазминогена. Расщепление нитей фибрина обуславливает растворение тромбов.

**Показания.** Показаниями к назначению фибринолитиков и тромболитиков являются венозные и артериальные тромбозы, тробоэмболии различной локализации. При этом необходимо учитывать, что результаты лечения венозных и артериальных тромбозов несколько различны. Так, если растворение тромбов, например в коронарных артериях во время инфаркта миокарда, достигается в большинстве случаев, то для венозных тромбозов это скорее исключение, чем правило, поскольку венозные тромбы больше размерами, более старые и более организованные (V.J. Margel, S. Sherry, 1988; Г.М. Сусла и соавт., 1999).

О.В. Макаров, Л.А. Озолина (1998) предлагают использовать тромболитическую терапию во время беременности при наличии массивной ТЭЛА с критической и субкритической степенями нарушения перфузии легких. Тромболитическую терапию авторы предлагают начинать с внутривенного или регионального введения в течение 15 – 20 мин 250 – 300 тыс. ЕД одного из лизирующих препаратов (целиаза, авелизин, стрептаза), разведенного в 50 – 100 мл физиологического раствора. При отсутствии аллергических реакций продолжают вводить по 100 тыс. ЕД/ч в течение 48 – 72 ч (суточная доза препарата 2 млн 400 тыс. ЕД). Через 4 ч после последнего введения тромболитиков необходимо назначение гепарина (350 – 450 ЕД/кг в сутки), или фраксипарина в профилактических дозировках.

При наличии признаков сверхмассивной и массивной ТЭЛА вводятся также тромболитики:

- фибринолизин (80 000 – 100 000 ЕД);
- стрептаза, стрептокиназа с 250 000 ЕД препарата в 50 мл 5% раствора глюкозы в течение 30 мин, затем на протяжении 12 – 24 ч продолжают инфузию со скоростью 100 000 ЕД/ч; урокиназа – в первые 15 – 30 мин вводят внутривенно 4400 ЕД/кг, затем по 4400 ЕД/кг/ч на протяжении 12 – 24 ч;
- актилизе (тканевой активатор плазминогена) – внутривенно 10 мг в течение 2 мин, в последующий час – 50 мг, затем на протяжении 2 ч еще 40 мг (100 мг в течение 3 ч) Как вариант введения – 100 мг препарата в течение 2 ч (В.С. Савельев и соавт., 2001).

В.А. Корячкин (2002) терапию стрептокиназой предлагает начинать с внутривенного введения 250 000 – 300 000 ЕД препарата, разведенного в 50 мл изотонического раствора или 5% растворе глюкозы со скоростью 30 – 35 капель/мин, затем в течение 12 – 24 ч инфузию стрептокиназы осуществляют со скоростью 10000 – 150000 ЕД/ч. Для профилактики аллергических реакций вводится 90 – 120 мг преднизолона.

Урокиназа вводится внутривенно за 15 – 30 мин в дозе 4400 ЕД/кг, затем по 4400 ЕД/кг/ч в течение 12 – 24 ч. Урокиназу можно вводить в сочетании с гепарином. На адекватность терапии урокиназой указывает снижение протромбинового индекса в 2 – 4 раза.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) может вводиться двумя методами. Первый – болюсная инъекция 10 мг ТАП, затем капельно в течение первого часа – 50 мг, в последующие два – 40 мг. Второй – внутривенная инфузия 100 мг ТАП в течение двух часов.

Скорость инфузии тромболитиков должна быть достаточной для поддержания тромбинового времени в 2 – 5 раз больше контрольного.

Для профилактики аллергических реакций на тромболитические препараты они вводятся на фоне введения 60 – 90 мг преднизолона. В последующие 3 – 4 дня необходим прием антигистаминных препаратов.

На эффективность проводимой тромболитической терапии указывают уменьшение одышки, тахикардии, ацидоза, регресс признаков перегрузки правого сердца на ЭКГ.

**Тромболитическая терапия противопоказана в первые 10 дней послеродового и послеоперационного периода, при острых церебральных процессах, кровотечениях и т.д. Кроме того, необходимо учитывать возможные множественные осложнения: анафилактические и пирогенные реакции, геморрагии, рецидивы ТЭЛА** (табл. 7.3).

Таблица 7.3

**Противопоказания к проведению тромболитической терапии**

(В.Ф. Саенко, М.В. Костылев, В.И. Сморжевский, Ю.В. Поляченко, 2001)

Абсолютные	Относительные
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Острые кровотечения (кроме менструальных) или заболевания с большим риском их возникновения, в первую очередь:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• геморрагический инсульт какой-либо давности</li> <li>• внутримозговая опухоль или аневризма</li> <li>• ишемический инсульт давностью до 2 мес</li> <li>• черепно-мозговая травма давностью до 1 мес</li> <li>• геморрагический диатез</li> <li>• нарушение сознания или интенсивная боль неясного происхождения</li> </ul> </li> <li>2. Подозрение на расслоение аорты</li> <li>3. Подозрение на острый перикардит</li> <li>4. Бактериальный эндокардит, тяжелый митральный стеноз, мерцание предсердий</li> <li>5. Неконтролируемая артериальная гипертензия (САТ более 180, ДАТ – более 110 мм рт.ст.)</li> <li>6. Повышенная чувствительность к тромболитикам</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Язвенная болезнь желудка или ДПК в период обострения или с кровотечением в анамнезе</li> <li>2. Тяжелая травма или большое по объему хирургическое вмешательство в последние 2 недели до ТГВ</li> <li>3. Недавняя пункция большого, недоступного к прижатию, сосуда</li> <li>4. Длительная (более 10 мин) или травматическая сердечно-легочная реанимация</li> <li>5. Диабетическая геморрагическая ретинопатия или другие геморрагические офтальмологические заболевания</li> <li>6. Значительные нарушения функции печени и почек, злокачественные опухоли с метастазами</li> <li>7. Использование стрептокиназы в течение последних 2 лет</li> <li>8. Первые 18 недель беременности</li> </ol>

*Примечание:* САТ – систолическое артериальное давление;  
ДАТ – диастолическое артериальное давление



**5. Инфузионная терапия** – ограничивается до 10 – 15 мл/кг в сутки. При повышении ЦВД более 15 см вод.ст. инфузию следует прекратить; антиагреганты – трентал (500 – 1000 мг), реополиглюкин, никотиновая кислота, курантил, компламин, тиклид.

**6. Введение вазопрессоров** – добутамин в дозе 5 – 10 мкг/кг в минуту обеспечивает адекватную преднагрузку, увеличивает сердечный индекс, устраняет гипотензию, снижает частоту сердечных сокращений, уменьшает сопротивление легочных сосудов, аналогичным действием обладает допамин в дозе 5 – 17 мкг/кг в минуту. Эффективно введение 400 мл реополиглюкина и 1 мл 0,2% раствора норадреналина битартрата со скоростью 40 – 50 капель/мин, 60 – 90 мг преднизолона или 100 – 150 мг гидрокортизона струйно. Показано введение сердечных гликозидов: 1 мл 0,25% раствора дигоксина, 0,5 мл 0,05% раствора строфантина либо 1 мл 0,06% раствора коргликона в 20 мл физиологического раствора натрия хлорида или 10 – 20% раствора глюкозы.

**7. Введение дезагрегантов** (внутривенно ксантинола никотинат по 600 мг/сут, трентал по 300 мг/сут внутримышечно), **сердечных гликозидов, антибиотиков.**

**8. Строгий постельный режим** с приданием правильного положения в постели.

**9. Лабораторный контроль системы гемостаза** не реже 3 раз/сут (тромбозластограмма и концентрация фибриногена).

#### **Общие принципы посиндромной терапии**

**При прекращении кровообращения и дыхания** показана срочная сердечно-легочная реанимация:

- уложить пациентку на твердую поверхность;
- непрямой массаж сердца;
- катетеризация центральной вены и введение реополиглюкина с контролем ЦВД;
- дефибрилляция. ИВЛ;
- медикаментозная терапия – раствор адреналина 0,1% – до 1,0 мл внутривенно или внутрисердечно, раствор атропина 0,1% – до 1,0 мл;
- дополнительно показано назначение НМГ: фраксипарина 0,6 мл или клексана 30 мг или гепарина – до 20 000 ЕД внутривенно струйно.

#### **При выраженной артериальной гипотензии:**

- оксигенотерапия;
- катетеризация центральной или периферической вены;
- норадреналин – 4 – 8 мг в 400 мл 5 – 10% раствора глюкозы внутривенно капельно, повышать скорость введения с 2 мкг/мин до стабилизации артериального давления;
- введение спазмолитиков на фоне введения допамина;
- реополиглюкин – 400 мл внутривенно капельно;
- фраксипарин – по 0,1 мл/10 кг массы тела или клексан – по 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут подкожно или фраксипарин форте – 0,1 мл/10 кг массы тела подкожно 1 раз/сут;

• после внутривенного струйного введения 30 мг преднизолона – стрептокиназа – 250 000 МЕ внутривенно капельно в течение 30 мин, потом 1 мл 250 тыс. МЕ капельно со скоростью 100 тыс. МЕ/ч.

**При относительно стабильном состоянии и АД:**

- оксигенотерапия;
- фраксипарин – по 0,1 мл/10 кг массы тела или клексан – 1 мг/кг массы тела подкожно 2 раза/сут или фраксипарин форте – 0,1 мл/10 кг массы тела подкожно 1 раз/сут;
- при бронхоспазме – эуфиллин 240 мг внутривенно;
- при брадиаритмии – ввести атропин (0,1% – 0,5 мл);
- при тахикардии – ввести лидокаин (40 мг болюсно и 200 мг капельно в течение 2 – 3 ч).

**Мониторинг жизненно важных функций:**

- неинвазивное АД;
- ЧСС;
- кардиомониторинг;
- пульсоксиметрия;
- температура тела;
- сфигмоманометрия;
- флеботометрия;
- контроль показателей системы гемостаза.

**Респираторная терапия:**

- аэрозольные ингаляции – 1% раствор соды, отвары трав и пр. – по показаниям;
- специальные режимы дыхания (ПДКВ, НПД, ОМСД) – по показаниям;
- стимуляция кашля;
- массаж грудной клетки (классический, вакуумный, вибрационный) – по показаниям.

**Инвазивные методы лечения**

**1. Установка катетера в нижнюю полую вену.**

**2. Введение катетеров в легочную артерию.**

**3. Хирургическое удаление тромба.** Эмбоэктомия является опера-

цией резерва для беременных с массивной ТЭЛА. Операция показана при тробоэмболии легочного ствола или его главных ветвей при крайне тяжелой степени нарушения перфузии легких (ангиографический индекс равен или выше 27 баллов, перфузионный дефицит – 60%), сопровождающейся стойкой гипотонией либо значительной гипертензией в малом круге кровообращения (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; В.С. Савельев и соавт., 2001). Достаточно большой и позитивный опыт лечения ТЭЛА накоплен сотрудниками отделения кардиохирургии Института хирургии и трансплантологии АМН Украины (г. Киев). По данным А.П. Мазура и соавт. (2002), Б.М. Тодурова и соавт. (2003в), хирургическое лечение является эффективным в случаях сочетания ТЭЛА и тромбоза полых вен, а также при невозможности выполнить системный тромболизис (давность ТЭЛА более 1 мес, в ранний послеоперационный период после общехирургических вмешательств). Успех операции зависит от оснащенности хирургической клиники, высокой

квалификации хирургов, хорошего анестезиологического и перфузиологического обеспечения и может производиться в условиях временной окклюзии полых вен или в условиях искусственного кровообращения (Б.М. Тодуров и соавт., 2003а; Б.М. Тодуров и соавт., 2003б).

#### **Возможные последствия и осложнения**

Ближайшими осложнениями и последствиями при ТЭЛА могут быть:

- коагулопатическое кровотечение;
- анафилактические реакции на стрептазу;
- инфаркт миокарда;
- пневмония.

*При стабилизации состояния больная подлежит переводу в отделение анестезиологии и интенсивной терапии.*

#### **Оценка эффективности лечения**

Терапию можно считать успешной при улучшении таких показателей:

- уровень фибриногена 2 – 2,5 г/л;
- удлинение протромбинового времени в 2 – 3 раза;
- удлинение рептилазного времени в 3 – 4 раза;
- снижение уровня ПДФ до 10 – 20 мкг/мл;
- контрольная ангиопульмонография.

#### **Тактика ведения беременности**

Тактика ведения беременных с ТЭЛА зависит от тяжести состояния больных и срока беременности (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; Г.М. Савельева и соавт., 2000).

**ТЭЛА в I триместре.** Беременность необходимо прервать, поскольку она ухудшает тяжелое состояние женщины и отягощает течение основного заболевания. Кроме того, плод подвергается неоднократному рентгеновскому облучению, воздействию тромболитических и других препаратов. Перед прерыванием беременности для профилактики рецидива ТЭЛА показана постановка каво-фильтра.

**ТЭЛА во II и III триместрах.** Вопрос о дальнейшем пролонгировании беременности зависит от состояния беременной, жизнеспособности плода и возможностей мониторинга за состоянием плода. Проведение неотложных мероприятий беременной предусматривает профилактику и лечение гипоксии плода, профилактику дыхательных расстройств. При тяжелом состоянии матери или признаках прогрессирующего страдания плода показано срочное родоразрешение. Выбор метода родоразрешения зависит от состояния родовых путей.

При наличии устойчивых гемодинамических показателей досрочное родоразрешение показано не ранее, чем через 2 недели после купирования отека легких. Необходимо также учитывать срок гестации, массу плода, показатели его жизнеспособности. Операцию кесарева сечения производят под эндотрахеальным наркозом с ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции.

В случае благоприятного исхода ТЭЛА и пролонгирования беременности более одного месяца на фоне стабильных показателей гемодинамики и наличии установленного каво-фильтра возможны роды через естественные родовые пути. Роды проводятся под постоянным контролем состоя-

ния системы гемостаза, на фоне проведения антиагрегантной (гепаринотерапия прекращается за 6 часов до и возобновляется через 6 часов после родов) и компрессионной (на нижние конечности) терапии. Обязательно тщательное обезболивание родов, постоянный мониторинг состояния плода и профилактика ТЭО в послеродовом периоде. Длительность антитромботической терапии после родов должна быть от 2 до 6 недель, затем на фоне приема гепарина назначают непрямые антикоагулянты и исключают кормление новорожденного грудью.

**ТЭЛА в родах.** Необходимо экстренное родоразрешение. Предпочтение следует отдавать операции кесарева сечения с последующей пликацией нижней полой вены механическим швом. При выполнении кесарева сечения предпочтение следует отдавать перидуральной анестезии в связи с эмболическим поражением легких.

### **Прогнозирование и профилактика**

**Прогнозирование.** Точно предсказать, возникает или нет ТЭЛА у конкретного больного, невозможно. Однако следует помнить о состояниях, которые увеличивают риск легочной эмболии. К определяющим состояниям относят пожилой и старческий возраст, гиподинамию, онкологические заболевания, недостаточность кровообращения, варикозную болезнь, костные травмы, лечение эстрогенами, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА в анамнезе, ожирение.

Ведущая роль в профилактике ТЭЛА принадлежит прогнозированию возникновения ТЭЛА и своевременному проведению антитромботической терапии. По мнению В.С. Савельева (2000), профилактика позволяет предотвратить две смертельные ТЭЛА из трех.

Прогнозирование ТЭО в акушерской и гинекологической практике возможно на основании учета наличия и значимости факторов риска ТЭЛА и тромбоза вен (ЕС, 1992):

- возраст от 41 до 60 лет;
- возраст от 61 до 70 лет (2 балла);
- возраст старше 70 лет (3 балла);
- ТЭЛА и тромбоз вен в анамнезе (3 балла);
- варикозная болезнь;
- ожирение (масса тела более чем на 20% выше нормы);
- иммобилизация более 72 ч до операции;
- ожидаемый постельный режим более 72 ч после операции;
- острый инфаркт миокарда;
- сердечная недостаточность;
- инсульт в анамнезе;
- сепсис;
- лапароскопические оперативные вмешательства с пневмоперитонеумом длительностью более 1 ч;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- операции на органах таза;
- транспортировка длительностью более 4 ч в первые сутки послеоперационного периода;

- отеки нижних поверхностей, трофические язвы, лимфостаз;
- беременность и послеродовой период (до месяца);
- ТЭЛА и тромбоз вен у родственников;
- гормонотерапия;
- длительность оперативного вмешательства более 2 ч;
- повышенная свертываемость крови.

Каждый из приведенных факторов оценивается в 1 балл. При наличии особо опасных факторов их оценка указана в скобках. Общая оценка в 1 балл позволяет отнести пациентку к низкой категории риска, при оценке в 2 – 4 балла – к средней категории риска, при наличии более 4 баллов – к высокой категории риска.

**Профилактика.** При низкой степени риска развития ТЭЛА для профилактики достаточно эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации пациента. Средняя степень риска помимо бинтования нижних конечностей диктует необходимость специфической профилактики гепарином, который вводят подкожно в дозе 5000 ЕД за 2 – 12 ч до операции, а в послеоперационном периоде в той же дозе через 8 – 12 ч в течение 7 – 10 дней. При высокой степени риска для профилактики ТЭЛА применяют низкомолекулярные гепарины. Доза фраксипарина в общей хирургии составляет 7500 анти-Ха ЕД/кг в сутки в первые три дня, а с четвертого – 150 анти-Ха ЕД/кг в сутки. Длительность терапии – не менее 10 дней.

В особых случаях (операция на фоне тромбоза илиокавального сегмента, повторная ТЭЛА и др.) помимо назначения антикоагулянтов целесообразно рассмотреть вопрос об использовании кава-фильтра.

Всем женщинам в послеоперационном периоде и пациенткам с наличием факторов риска ТЭЛА целесообразно проводить неспецифическую и специфическую профилактику ТЭО, которая заключается в проведении следующих мероприятий:

- общестимулирующая и дыхательная гимнастика в постели;
- движения в голеностопных, коленных и тазобедренных суставах, подтягивание пяток к ягодицам, активное трение стопой одной ноги голени и бедра другой каждые 30 – 40 мин;
- раннее послеоперационное восстановление активности пациенток, лечебная физкультура;
- эластическая компрессия (бинты, колготки) и пневматическая компрессия;
- ультразвуковая доплерография при необходимости;
- умеренная гемодилюция – Ht – 30%;
- гепаринопрофилактика – 100 – 200 ЕД/сут подкожно 1 – 2 раза. Наиболее эффективно применение НМГ. С профилактической целью фраксипарин назначают в дозе 0,3 мл 1 раз/сут за 2 – 3 ч до операции и через 12 ч после операции. Курс профилактики необходимо проводить в течение 7 – 10 сут. Прием прямых, а затем непрямых антикоагулянтов в послеродовом или послеоперационном периоде;
- введение дезагрегантов – аспирин, тиклид, трентал, никотиновая кислота, компламин, реополиглюкин.

**Профилактика рецидивов.** Правильное лечение ТЭЛА является неотъемлемым компонентом вторичной профилактики рецидивов тробоэмболии, поскольку повторная ТЭЛА очень часто является летальной (В.С. Савельев и соавт., 2001). В первую очередь это назначение прямых антикоагулянтов (фраксипарин), которые позволяют воспрепятствовать распространению тробоэмболии и возникновению его новых очагов. Для предотвращения отрыва и миграции тромбов, которые уже образовались, необходима хирургическая профилактика (эмболэктомия, чрезвенная имплантация кава-фильтра, перевязка магистральных вен) в сочетании тромболитической терапией (О.В. Макаров, Л.А. Озолина, 1998; Б.М. Тодуров и соавт., 2003в).

**Реабилитация.** Пациентки, перенесшие ТЭЛА, ни в коем случае не должны выпадать из поля зрения врачей акушеров-гинекологов. Это связано с тем, что женщины в это время находятся в так называемом постэмболическом периоде. В это время происходит спонтанный процесс дэобструкции легочных артерий и улучшение перфузии легких (В.С. Савельев и соавт., 1990). Отрицательное влияние на нормализацию перфузии легких оказывают сопутствующие сердечно-легочные заболевания и инфарктная пневмония, длительность заболевания более 7 сут без использования тромболитической терапии, а также повторные эпизоды ТЭЛА.

Острая стрессовая перегрузка правого сердца при ТЭЛА реализуется через месяцы и даже годы в дилатацию правых отделов сердца и гипертрофию миокарда правого желудочка. Это приводит к развитию постэмболической кардиопатии.

Реабилитация пациенток, перенесших ТЭЛА должна включать наблюдение акушера-гинеколога, хирурга-флеболога, кардиолога в амбулаторных условиях для регулярного обследования и проведения мероприятий по неспецифической и специфической профилактике ТЭО. Регулярное обследование должно включать в себя следующие *методы исследования*:

- общеклинические;
- электрокардиографию и эхокардиографию;
- перфузионное сканирование легких;
- нагрузочные пробы (велозергометрия).

Период нетрудоспособности у пациенток, перенесших ТЭЛА, необходимо продлить в течение не менее 6 мес. В это время они должны получать профилактическую терапию в виде ограничения физических нагрузок и приема препаратов: нитраты, антиаритмические средства, вазодилататоры, мочегонные средства, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента.

Через 6 мес при условии полного восстановления легочного кровотока пациентки, работа которых не связана с физическими нагрузками, могут вернуться к труду. Пациентки, работа которых связана с физическими нагрузками, подлежат направлению на врачебно-трудовую экспертизу и через 1 – 2 года после нормализации кровотока в легочных артериях они могут заниматься прежним трудом с некоторыми ограничениями. Эти ограничения связаны, как правило, с наличием у пациенток постэмболической кардиопатии и хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Пациенткам, у которых отмечается только частичное восстановление легочного кровотока, необходимо сохранить II группу инвалидности в

течение ряда лет. Через 2 года, на основании результатов комплексного обследования, необходимо решить вопрос о стойкой утрате трудоспособности (В.С. Савельев и соавт., 2001).

Акушер-гинеколог обязан решить вопрос об индивидуальном планировании семьи и выборе метода контрацепции, поскольку беременность, аборт, роды, кесарево сечение и т.д. у женщин данной категории представляет высочайший риск возникновения смертельной ТЭЛА.

### **Тромбоз церебральных вен**

Тромбоз церебральных вен является достаточно редкой патологией во время беременности. В то же время летальность при данном осложнении является очень высокой и составляет примерно 33%. Этиология и патогенез окончательно не изучены, однако ведущее значение отводится нарушениям гемостаза. Риск тромбоза церебральных вен особенно высок в послеродовом периоде.

**Диагностика** тромбоза церебральных вен является сложной задачей и основывается на данных клинических, лабораторных и аппаратных методов исследования. Клинические проявления неспецифичны: головная боль, рвота, эпилептические припадки, заторможенность и сонливость. При физикальном исследовании можно обнаружить отек диска зрительного нерва, гемиплегию, дизартрию, гемианопсию и сенсомоторные нарушения. При двустороннем поражении коры больших полушарий могут развиться скотома или слепота.

Дифференциальную диагностику проводят с внутричерепным кровоизлиянием, эмболией церебральных артерий, опухолью головного мозга, эпилепсией и мигренью. Обследование такое же, как при подозрении на внутричерепное кровоизлияние. При компьютерной томографии головы можно обнаружить смещение мозговых структур, отек или инфаркт мозга. Диагноз подтверждают с помощью селективной или субтракционной ангиографии.

**Ведение беременности и родов.** Беременным с тромбозом церебральных вен в анамнезе проводят тщательное исследование свертывающей системы. Для снижения риска рецидива заболевания назначают профилактические дозы прямых антикоагулянтов. Если заболевание возникает в I триместре, беременность рекомендуют прервать. В случае сохранения беременности нередко развивается самопроизвольный аборт. На поздних сроках беременности и в послеродовом периоде возможны рецидивы заболевания.

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния родовых путей. Роды через естественные родовые пути необходимо проводить с исключением потуг путем наложения акушерских щипцов. Если тромбоз развился в конце беременности, некоторые авторы рекомендуют родоразрешение путем кесарева сечения.

**Лечение** проводится в отделении интенсивной терапии. В остром периоде, если удалось исключить внутричерепное кровоизлияние, применяют лечебные дозы прямых антикоагулянтов (особенно при резком нарастании неврологической симптоматики). Для профилактики отека головного мозга назначают дексаметазон, 20 мг/сут внутривенно, и маннитол. Обязательны консультации невропатолога, окулиста.

## 8. ЭМБОЛИИ НЕТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

К эмболиям нетромботической природы в первую очередь следует отнести амниотическую эмболию и достаточно редко встречающиеся в акушерско-гинекологической практике жировую, воздушную, септическую и клеточную (тканевая, трофобластическая) эмболии.

### 8.1. Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) – критическое состояние, связанное с попаданием околоплодной жидкости и ее элементов в кровоток матери с дальнейшим развитием синдрома шока смешанного генеза вплоть до остановки сердечной деятельности, острой дыхательной недостаточности и острого синдрома ДВС. ЭОВ может возникнуть при физиологических и патологических родах через естественные родовые пути, при кесаревом сечении или при выкидыше (М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, 2000; А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001). ЭОВ по тяжести осложнения родов и последствиям относится к самой тяжелой, непредсказуемой и практически не контролируемой акушерской патологии. Частота ЭОВ, по различным источникам, колеблется от 1 случая на 8 000 до 3 – 5 случаев на 100 000 родов. Летальность составляет от 26,4 до 86% случаев амниотической эмболии, что занимает пятое место среди причин материнской смертности (от 1,2 до 16,5%). Следует констатировать, что истинная частота ЭОВ значительно выше, чем она диагностируется. Это можно утверждать, если вспомнить случаи неожиданных коагулопатических кровотечений и отеков легких в родах или раннем послеродовом периоде. Высокая смертность при ЭОВ обусловлена трудностями своевременной диагностики, катастрофически быстрым развитием и неэффективностью лечения заболевания в поздние сроки (В.И. Кулаков, И.В. Прошина, 1994; Н. Изада, Г. Лейзерович, 1999; Б. Деттель, К. Джиллогли, 1999). В последние годы отмечается значительное возрастание интереса исследователей и клиницистов к данной патологии. В то же время в связи с низкой частотой этой патологии, никто не может поделиться большим опытом по своевременной диагностике и успешной терапии ЭОВ. Основываясь на том факте, что каждая погибшая вследствие амниотической эмболии или других причин женщина составляет для членов своей семьи все 100% материнской смертности, считаем очень важным и необходимым, чтобы акушеры-гинекологи и врачи интенсивной терапии хорошо представляли себе современное состояние проблемы ЭОВ.

#### Краткая история вопроса

Первым исследователем, обнаружившим в 1893 г. в легких женщины, погибшей в родах, клетки трофобласта, был Ch.G. Schmorl. Он же предположил, что эти клетки из маточного кровотока попадают в сердце, а затем в легкие и таким образом блокируют легочной кровоток. По всей вероятности, эта достаточно аргументированная гипотеза Ch.G. Schmorl осталась незамеченной, и первым целенаправленным описанием амниотической эмболии считается диссертация Н.Е. Касьянова, защищенная в 1896 г. Уже в 30-х годах прошлого столетия при изучении патогенеза эклампсии



R.M. Warden были получены и опубликованы данные экспериментальных исследований о значительных изменениях в сердечно-сосудистой системе после внутривенного введения экспериментальным животным амниотической жидкости. К сожалению, прекрасный эксперимент не возымел должного клинического значения. Начало систематическому изучению ЭОВ было положено P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh. После того, как они описали амниотическую эмболию у 8 умерших в родах женщин, данное осложнение было признано медиками как нозологическая форма болезни.

**Этиология.** ЭОВ возникает в случае сообщения амниотической полости с материнским кровообращением и преобладанием давления в полости амниона над давлением в межворсинчатом пространстве. С помощью радиоизотопных исследований было доказано, что во время схваток при нормальном родовом акте амниотическая жидкость в материнский кровоток не проникает. В норме среднее давление в межворсинчатом пространстве в состоянии покоя составляет 9,8 – 10 мм рт.ст., в амниотической жидкости – 7,4 – 8 мм рт.ст., во время схваток соответственно 38,2 – 40 и 18,7 – 20 мм рт.ст. Отсюда понятно, почему при нормальном течении родового акта околоплодные воды не попадают в материнский кровоток. Как только эти соотношения нарушаются, создается реальная угроза для ЭОВ (В.И. Кулаков, И.В. Прошина, 1996).

Околоплодные воды представляют собой коллоидный раствор сложного химического состава, который изменяется в зависимости от срока беременности. В норме они содержат в себе белок (от 210 до 390 мг%), глюкозу, витамины, ферменты, гистамин и другие биологические активные вещества, стероидные гормоны, микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe,  $PO_4^{3-}$ , Cl, S, Mn, Zn), нитросоединения (аминокислоты, мочевины, мочевая кислота, креатинин), простагландины ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_1$ ,  $F_2$ ). В состав околоплодных вод также входят липиды (жирные кислоты, фосфолипиды, холестерол), элементы плода (сыровидная смазка, чешуйки, слизь, меконий и др.). В норме pH вод составляет 6,9 – 7,15. По своему биохимическому составу, особенно к концу беременности, они значительно отличаются от плазмы крови, поэтому при попадании в кровоток матери околоплодные воды оказывают токсико-аллергическое воздействие на материнский организм. Кроме того, воды содержат профибринолизин и тромбокиназоподобные вещества, которые приводят к изменениям свертывающей системы, процессам фибринолиза и образованию тромбов (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

#### **Пути проникновения околоплодных вод в кровоток матери**

Согласно классификации Н.С. Бакшеева и А.Л. Лакатоша (1968), различают следующие пути проникновения околоплодных вод в кровоток матери:

- трансплацентарный – через дефекты плаценты в области плацентарной площадки;
- трансцервикальный – через поврежденные сосуды шейки матки;
- через межворсинчатое пространство – преждевременная отслойка или вскрытие плодного пузыря;
- через сосуды любого участка матки – разрывы или операции.

При **трансплацентарном** пути поступления околоплодных вод в материнский кровоток происходит повреждение плаценты (отслойка, предлежание и ручное отделение плаценты) или плодного пузыря (преждевременное или физиологическое вскрытие), когда устанавливается прямое сообщение между околоплодными водами и венозной системой матери в области плацентарной площадки. При нарушении целостности плодного пузыря околоплодные воды могут попадать между стенкой матки и плацентой, а также через краевые синусы плаценты. Особую опасность представляет разрыв оболочек при вставившейся головке и небольшом открытии маточного зева на фоне бурной родовой деятельности. При этом может произойти смещение края оболочек вверх, что приводит к попаданию околоплодных вод в межворсинчатое пространство. В этих случаях ЭОВ происходит некоторое время спустя, после отхождения вод (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Околоплодные воды могут проникнуть в кровоток матери **трансцервикально**. Во время беременности венозная сеть шейки матки представляет собой своеобразное пещеристое тело. В конце первого и во втором периоде родов происходит обнажение венозных сосудов шейки матки – они зияют и представляют собой ворота для проникновения околоплодных вод. При нахождении головки большим сегментом в плоскости входа в малый таз или в полости малого таза происходит полная обтурация цервикального канала. Именно этот момент является особенно опасным для проникновения околоплодных вод в цервикальные вены, поскольку отток вод наружу прекращается, а давление в матке во время потуг максимально повышается. Риск ЭОВ значительно возрастает при проведении в этот момент запрещенного в акушерстве пособия для ускорения изгнания плода (прием Кристеллера). Опасной является также ситуация после преждевременного или раннего излития околоплодных вод на фоне дискоординированной родовой деятельности. И все же наиболее часто околоплодные воды в цервикальные вены и из них в кровоток матери попадают при разрывах шейки матки.

Возможен вариант проникновения околоплодных вод в материнский кровоток через поврежденные вены в области задней стенки влагалища.

Чаще всего околоплодные воды проникают в кровоток матери **трансмурально** – при повреждении сосудов стенки матки во время кесарева сечения (до 60% случаев ЭОВ), различных степенях разрывов матки и др. (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

**Предрасполагающие факторы.** Факторами, предрасполагающими к ЭОВ, являются причины, которые приводят к снижению сократительной деятельности матки, повышению внутриматочного давления и вызывают зияние маточных сосудов (Э.Р. Норвитц, Д.О. Шордж, 2003).

**К причинам, снижающим сократительную деятельность матки,** относятся:

- слабая или дискоординированная родовая деятельность;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- преждевременные роды;

- перенесенная беременность;
- роды у многорожавших женщин;
- поздние гестозы беременных;
- усталость роженицы;
- дисгормональные состояния;
- перенесенные аборт в анамнезе;
- гипертония или гипотония во время беременности;
- введение окситоцина с неравными интервалами или резкая отмена его введения, что приводит к расслаблению мускулатуры матки и способствует поступлению ("засасыванию") околоплодных вод в кровотоки матери.

Считаем необходимым прокомментировать один из названных нами факторов, приводящих к снижению сократительной деятельности матки. Это роды у многорожавших женщин. Не подлежит сомнению тот факт, что роды у этих пациенток достаточно часто сопровождаются развитием слабости родовой деятельности. В то же время необходимо учитывать, что физиологические изменения сердечно-сосудистой системы, которые происходят у женщины даже во время единственной беременности, не подвергаются полному обратному развитию после родов (E.L. Capeless, I.F. Clapp, 1991). Каждая последующая беременность и роды приводят к стойкому снижению периферического сосудистого сопротивления и растущему несоответствию между увеличивающейся емкостью периферического сосудистого русла и объемом циркулирующей крови. Данное несоответствие может вызвать развитие относительной гиповолемии и снижение венозного давления, что значительно увеличивает риск амниотической эмболии.

*К причинам, повышающим внутриматочное давление, относятся:*

- бурная родовая деятельность;
- стремительные роды;
- чрезмерная и бессистемная стимуляция родовой деятельности, особенно на фоне родового излития околоплодных вод. Следует учитывать, что при операции кесарева сечения инфузия окситоцина со скоростью 10 капель/мин может приводить к развитию артериальной гипотонии;
- многоводие;
- крупный плод или многоплодная беременность;
- неправильные положения и вставления плода;
- ригидная шейка матки и несвоевременное вскрытие плодного пузыря;
- грубые манипуляции во время родоразрешения;
- недостаточное обезболивание родов;
- прерывание беременности в поздние сроки методом вливания растворов (физиологический раствор NaCl, глюкоза) за оболочки, поскольку резкое повышение маточного давления при заоболочечном введении растворов, повреждение оболочек у края плаценты, введение растворов в межворсинчатое пространство создают условия для попадания вод в венозную систему матки, что реализует эмболию и нарушения коагуляционных свойств крови.

**К причинам, которые вызывают зияние маточных сосудов,** относятся:

- травмы шейки матки;
- отслойка и предлежание плаценты;
- ручное отделение и выделение последа из полости матки;
- разрывы матки, в том числе и травматические непроникающие разрывы;
- послеродовая атония матки;
- кесарево сечение.

Клиницисты обязаны также учитывать возможность наличия такого **фактора риска амниотической эмболии, как гиповолемия.** Гиповолемия является причиной снижения венозного давления, что даже при нормальном течении родового акта и отсутствии причин, вызывающих снижение сократительной деятельности матки и повышающих внутриматочное давление, может привести к ЭОВ. Причинами гиповолемии во время беременности могут быть тяжелые формы поздних гестозов, сахарный диабет, пороки сердца. К большому сожалению, гиповолемия может быть ятрогенной природы – назначение диуретиков для лечения отеков при поздних гестозах. Положение усугубляется и значительно возрастает риск возникновения ЭОВ при необоснованном назначении беременным сосудорасширяющих и антигипертензивных средств без должной коррекции вolemических нарушений.

Подводя итог приведенных клинико-физиологических данных, следует констатировать, что опасность амниотической эмболии очень высока при наличии патологии беременности, родов и значительно возрастает в случаях сопутствующей гиповолемии, в том числе и ятрогенной природы.

**Патогенез.** Патогенез ЭОВ окончательно не изучен, однако большинство исследователей рассматривают развивающийся патологический процесс как результат аллергической реакции материнского организма на антигены амниотической жидкости (Н.С. Бакшеев, А.А. Лакатош, 1968; Б. Деттель, К. Джиллогли, 1999). Для механической обструкции легочных капилляров механическими примесями вод (чешуйки, пушковые волосы, муцин и др.) легким понадобилось бы профильтровать около 7 л околоплодных вод, поскольку 1 мл амниотической жидкости содержит около 500 – 600 клеток.

В случае массивного попадания околоплодных вод в материнский кровоток в патогенезе этого тяжелейшего осложнения выделяют две фазы.

**Первая фаза** характеризуется развитием шока и легочно-сердечной недостаточности. Попадание амниотической жидкости в сосуды легких вызывает развитие аллергической реакции с дегрануляцией гладких клеток и освобождением большого количества биологически активных веществ (простагландины (F<sub>2α</sub>), гистамин, серотонин, лейкотриены, цитокины), эндотелина, тромбопластина и тромбокиназоподобных веществ. В ответ на “медиаторный взрыв” возникает бронхоспазм, спазм сосудов легких, нарушение микроциркуляции, гипоксемия и тканевая гипоксия, местное тромбообразование – I фаза синдрома ДВС.

Кроме того, происходит также механическая блокада легочных сосудов везикулярными в околоплодных водах плотными органическими веществами.

Совокупность механических и спастических процессов в сосудах легких вызывает резкое уменьшение возврата крови к левому сердцу, развитие левожелудочковой недостаточности, что способствует развитию коллапса. Развитие отека легких способствует повышению давления в легочной артерии и правом желудочке сердца со следующей перегрузкой правого сердца, шока смешанного генеза (S.L. Clark et al., 1987). Кроме того, авторы утверждают, что околоплодные воды обладают прямым токсическим влиянием на сократительную способность миокарда и вызывают спазм коронарных сосудов (воздействие простагландинов F<sub>2α</sub> и E, тромбоксана). Острое нарушение вентиляционно-перфузионных взаимоотношений приводит к аноксемии, внешне проявляющейся цианозом, судорогами, обморочным состоянием. Первая фаза разрешается через 30 мин от начала острого периода.

**Вторая фаза** начинается, как правило, через 1 ч и более после предполагаемой эмболии и характеризуется прогрессированием синдрома ДВС и массивным кровотечением на фоне шока и легочно-сердечной недостаточности.

Гемодинамические нарушения при ЭОВ схематично представлены на схеме 8.1.

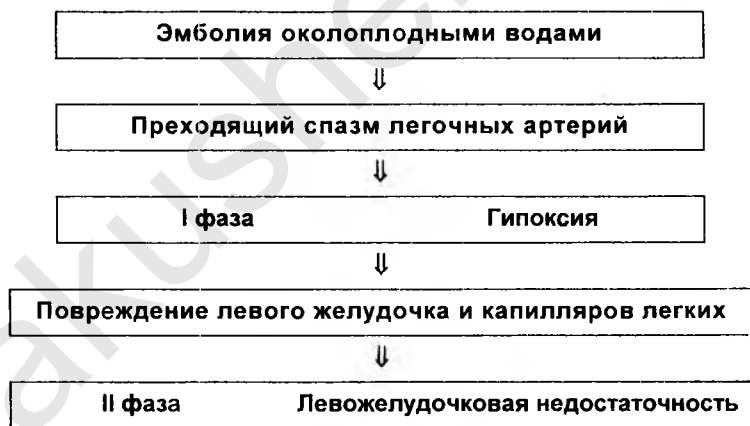


Схема 8.1. Гемодинамические нарушения при ЭОВ

**Расстройства гемостаза** начинаются уже во время шока в более чем 70% случаев, патогенез которых связан с составом, ферментативной активностью амниотической жидкости и скоростью ее проникновения в материнский кровоток. При ЭОВ развивается синдром ДВС, который характеризуется быстрой сменой фаз: вначале гиперкоагуляция – идет молниеносное потребление факторов свертывания на тромбообразование.

Происходит быстрое и обширное микрофибринообразование микроциркуляторного русла в жизненно важных органах, что усугубляет неадекватную капиллярную перфузию, тканевую гипоксию и состояние шока (Н. Изада, Г. Лейзерович, 1999). Катастрофическое потребление факторов свертывания сопровождается резким отставанием их синтеза, вызывает резкую гипокоагуляцию (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Быстрое возникновение стадии патологического фибринолиза ДВС-синдрома обусловлено рефлекторным освобождением активаторов плазминогена из сосудов, приводит к лизису тромбов в сосудах матки с развитием кровотечения жидкой, не сворачивающейся кровью. В свою очередь сама амниотическая жидкость обладает мощными антифибринолитическими свойствами. При эмболии околоплодными водами снижаются факторы I, II, V, VIII, развивается выраженная тромбоцитопения, лейкопения, появляются патологические антикоагулянты. Процесс значительно усугубляется, если амниотическая жидкость, попавшая в кровоток матери, содержит меконий. Таким образом, основную роль в патогенезе ЭОВ играют тканевые факторы свертывания крови, что требует терапии и профилактики ДВС-синдрома в любой его фазе.

При дробном попадании околоплодных вод и их элементов в материнский кровоток во время потуг возможно атипичное "стертое" течение ЭОВ.

**Клиника.** Симптомы ЭОВ возникают чаще в I или II периодах родов, реже в последовом и раннем послеродовом периоде. Следует также помнить, что у 20% беременных ЭОВ может произойти до начала схваток или до излития околоплодных вод. В 10% случаев ЭОВ отмечается у пациенток с физиологическим течением беременности (А.Д. Макацария и соавт., 2002). Однако, как правило, на фоне бурных потуг и после излития вод внезапно роженица начинает жаловаться на зябкость, озноб, повышенную потливость и одышку. Пациентка возбуждена, ее беспокоит кашель, рвота, судороги по типу *grand mal*. Затем появляются цианоз, набухание шейных вен, боль за грудиной. Дыхание становится поверхностным и аритмичным, тахикардия (120 – 140 уд/мин), пульс слабый, резкое падение артериального давления, проявление одышки быстро нарастают, большая резко возбуждена, покрыта холодным потом. Гипоксия головного мозга, которая нарастает, вызывает судороги, потерю сознания, кому.

Если вышеперечисленные симптомы выражены не резко или поддаются коррекции, через 30 мин, а иногда и через 8 – 9 ч возникает коагулопатическое кровотечение, обусловленное коагулопатией и тромбоцитопатией потребления. Одновременно часто возникает гипотония и атония матки, которые усугубляют коагулопатическое кровотечение (Э.К. Айламазян и соавт., 2002).

Смерть наступает в течение нескольких минут или 2 – 3 ч на фоне необратимых изменений, обусловленных комбинацией кардиогенного и геморрагического шока (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Клиницисты очень часто не обращают внимания на встречающиеся в практике у каждого из них *редкие симптомы амниотической эмболии*.

К таким симптомам следует отнести:

- появление неприятного вкуса во рту роженицы сразу же после отделения последа;
- кратковременный озноб и гипертермия;
- тяжело купируемая послеродовая дрожь.

Перечисленные признаки эмболии могут быть нивелированы анестезиологическим пособием при производстве акушерских операций. Достаточно часто данные симптомы предшествуют гипотоническим или коагулопатическим кровотечениям.

**Диагностика.** При подозрении на амниотическую эмболию необходимо взять кровь из центральной вены, мокроту или смывы трахеи для их дальнейшего исследования на наличие элементов околоплодных вод. Это необходимо для установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики, хотя, как мы уже отмечали, наличие этих элементов не является абсолютным доводом для установления диагноза.

**Патологоанатомические изменения.** Достоверно диагноз ЭОВ можно установить только после проведения аутопсии. Патологоанатомические доказательства эмболии околоплодными водами: застой крови в паренхиматозных органах, отек легких, альвеолярные кровоизлияния и мелкая эмболия плотными частицами околоплодных вод, спазм бронхов и легочных сосудов, острое расширение правых отделов сердца. Легкие при ЭОВ выглядят маловоздушными и отечными. При макроскопическом исследовании в просветах мелких ветвей легочной артерии определяются беловатые пробки и фрагменты сыровидной смазки. Центрифугирование содержимого из правых отделов сердца позволяет определить 3 слоя центрифугата, верхний из которых состоит из околоплодных вод (Г.М. Савельева и соавт., 2000; А.Д. Макацария и соавт., 2002).

Гистологически в сосудах легких обнаруживаются эмболы, которые представляют собой чешуйки эпителия кожи плода (см. цв. вкл., рис. XIX), жировые составные части, децидуальные клетки, элементы трофобласта, эмбриональные пушковые волосы и первородную смазку. Возможно обнаружение кристаллов желчных пигментов при наличии мекония в околоплодных водах и слизистых веществ из пищеварительного канала плода. В сосудах гемомикроциркуляторного русла определяется полнокровие, агрегация форменных элементов крови, образование фибриновых масс. В просветах альвеол определяются очаговые скопления крови, отечная жидкость, "гиалиновые мембраны", характерные для острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Значительно увеличивается количество альвеолярных макрофагов, осуществляющих фагоцитарную функцию.

При гистохимическом исследовании легких находят конгломераты тромбоцитов, нити фибрина. Тромбоцитарные эмболы быстро лизируются и могут не обнаруживаться при аутопсии у пациенток, которые прожили некоторое время после шока.

**Прижизненно диагноз ЭОВ** можно установить только путем учета или исключения признаков заболевания из наблюдаемого симптомокомплекса.

Заболевание протекает остро – развивается шок, который проявляется выраженной дыхательной недостаточностью и артериальной гипотонией. При тщательном анализе клинической симптоматики и хронологической оценке патофизиологических нарушений можно подойти к установлению правильного диагноза. Результаты дополнительных методов исследования значительно расширяют возможность установления диагноза ЭОВ.

Из дополнительных методов исследования целесообразно использовать электрокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, динамическое исследование состояния системы гемостаза.

**Изменения ЭКГ** проявляются признаками резко выраженной синусовой тахикардии, гипоксии миокарда и острого легочного сердца.

**Рентгенологические изменения** выявляются сразу или спустя несколько часов после эмболии и характеризуются картиной интерстициального сливного отека (“бабочка” с уплотнением по всей прикорневой зоне и просветлением рисунка легочной ткани по периферии).

**Катетеризация легочной артерии** позволяет получить кровь, при микроскопическом исследовании которой обнаруживаются клетки покровного эпителия плода. В то же время в литературе имеются сведения о том, что элементы плода в крови из маточных или центральных вен и легочной артерии могут обнаруживаться и при физиологическом течении родов и послеродового периода (Б. Деттель, К. Джиллогли, 1999; W. Lee et al., 1986).

**Исследование системы гемостаза.** Показатели системы гемостаза зависят от времени, которое прошло с момента эмболии, и характеризуются быстрой сменой фаз синдрома ДВС. Исследование системы гемостаза сразу после появления первых признаков ЭОВ позволяет установить I фазу синдрома ДВС (состояние гиперкоагуляции и гиперагрегация тромбоцитов):

- время свертывания крови по Ли-Уайту находится в пределах нормы (5 – 10 мин), либо укорочено (менее 5 мин);
- уровень фибриногена более 4,5 г/л;
- АЧТВ укорочено;
- снижено содержание АТ-III;
- положительные качественные пробы на высокие концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ);
- повышено содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ);
- на тромбозластограмме признаки хронометрической (укорочение “r+k”) и структурной (увеличение “ma” и индекса тромбодинамического потенциала) гиперкоагуляции.

Явления гипокоагуляции появляются уже в стадии циркуляторного коллапса, шока и спустя некоторое время после их купирования. Изменения гемостаза соответствуют состоянию глубокой гипокоагуляции. Кроме плазменного звена гемостаза страдает и клеточно-тромбоцитарный гемостаз. Причиной массивных кровотечений является также чрезмерная активация системы фибринолиза и неблагоприятное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки.



**Таким образом, при ЭОВ система гемостаза матери претерпевает фазовые изменения от тромбофилии и гиперагрегации тромбоцитов до коагулопатии и тромбоцитопатии потребления.** Данные изменения гемостаза необходимо обязательно учитывать для своевременного назначения комплексного и адекватного лечения.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальную диагностику необходимо проводить со многими критическими состояниями, с которыми достаточно часто приходится встречаться акушеру-гинекологу (М. Уильямс, 1999).

**ТЭЛА** – см. гл. 7 .

**Кровоизлияние в мозг** – длительная потеря сознания, гемипарез и другие органические изменения со стороны центральной нервной системы и бледность лица, сменяющаяся гиперемией.

**Эклампсия** – характерно наличие признаков предшествующего гестоза, динамически изменяющиеся судороги, которые заканчиваются шумным выдохом и коматозным состоянием, выраженная гипоксия.

**Бронхиальная астма** – общими являются гипоксия и затрудненное дыхание. При астме есть указания на приступы в анамнезе, дыхание шумное, прослушиваются множественные сухие хрипы в легких на всем протяжении. Для снятия приступа эффективно применение бронхолитиков, и в крови отсутствуют лабораторные признаки нарушения гемостаза.

**Синдром Мендельсона.** Осложнению предшествует операция с общей анестезией и факт попадания кислого желудочного содержимого в воздухоносные пути. Через 2 – 12 ч после аспирации появляются симптомы пневмонита: цианоз, одышка, тахикардия, сухие и влажные хрипы, нарастающая гипотония, шок.

**Разрыв матки** – требует дифференциальной диагностики при атипичном разрыве матки и геморрагическом шоке. При разрыве отмечается прогрессирующая бледность кожных покровов и видимых слизистых, болезненность матки вне схваток, локальная болезненность матки, изменение ее конфигурации, прекращение родовой деятельности, быстрая гибель плода и пальпация мелких частей плода вне матки, непосредственно под кожей передней брюшной стенки.

**Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.** Пациентка жалуется на резкую постоянную боль в животе, слабость, головокружение, обморочное состояние. Беременная беспокойна, стонет, отмечается резкая бледность кожных покровов и видимых слизистых, дыхание и пульс учащены, пульс слабого наполнения и напряжения, артериальное давление снижено, лицо покрывается холодным потом. Тонус матки постоянно повышен и при пальпации определяется "локальная болезненная припухлость", совпадающая с местом расположения плаценты. Мелкие части плода невозможно пропальпировать в связи с повышенным тонусом матки. Сердцебиение плода не выслушивается в связи с его гибелью. Наружное кровотечение может отсутствовать или быть умеренным. Лабораторными методами в крови определяются различные степени нарушения гемостаза. При УЗИ между стенкой матки и плацентой обнаруживаются экhoneгативное пространство – ретроплацентарную гематому.

**Инфаркт миокарда.** Критерии дифференциальной диагностики ЭОВ и инфаркта миокарда представлены в табл. 8.1.

Таблица 8.1

**Критерии дифференциальной диагностики ЭОВ и инфаркта миокарда**

Признаки	ЭОВ	Инфаркт миокарда
Клинический фон	Роды, послеродовый или ранний послеродовый период. Часто бурная или дискоординированная родовая деятельность в сочетании с отхождением околоплодных вод	Предшествующая стенокардия, инфаркт в анамнезе, психоэмоциональное перенапряжение
Характер боли	Чаще за грудиной	За грудиной, волнообразная, сжимающая, с иррадиацией в левую руку, плечо, шею, челюсть, подлопаточную область, с дыханием не связана
Сознание	Часто слуханное, моторное возбуждение, судороги по типу grand mal, потеря сознания, коматозное состояние	Ясное
Одышка	Тахипноз или диспноз, дыхание поверхностное и аритмичное. Явления одышки нарастают	Тахипноз не закономерен. При кардиальной астме или отеке легких одышка сочетается с ортопнозом и застойными явлениями в легких
Цианоз	Общий, набухание вен шеи	Акроцианоз
Шок	Тахикардия (120 – 140 уд/мин) сочетается с резким падением АД и значительным повышением ЦВД	Сочетается со снижением ЦВД
Акцент II тона над легочной артерией	Выслушивается	Не характерен
Состояние матки	Гипотония или атония матки, наружное кровотечение	Не характерно
Признаки синдрома ДВС	Прогрессируют	Не характерны

**Жировая эмболия.** Дифференциальный диагноз с жировой эмболией должен учитывать, что клинические проявления жировой эмболии возникают через 24 – 48 ч после травмы или критического состояния. При осмотре больной можно выявить мелкие петехиальные кровоизлияния на коже шеи, верхней части груди, на плечах, в подмышечной впадине. Характерны изменения на глазном дне: периваскулярный отек и наличие

жировых капель в просвете сосудов. Иногда обнаруживают кровоизлияния под конъюнктивой и на самом глазном дне. Патогномоничным для жировой эмболии является синдром Пурчера: переполненные кровью, извитые, сегментированные сосуды сетчатки.

При жировой эмболии в зависимости от преимущественного поражения легких или головного мозга выделяют легочной и церебральный синдромы.

При дифференциальной диагностике следует учитывать возможное развитие при жировой эмболии легочного или церебрального синдрома. Основные их признаки описаны в соответствующей главе.

Клинического и лабораторного распознавания требует жировая эмболия также с отеком легких, чаще кардиогенной природы, с тяжелой пневмонией и спонтанным пневмотораксом.

**Неотложная помощь.** Алгоритмом первичной медицинской помощи в случае ЭОВ должен обязательно владеть врач акушер-гинеколог. Неотложная и специализированная помощь оказывается бригадой врачей: 2 врача акушера-гинеколога, врач интенсивной терапии, трансфузиолог. Необходимы консультации врачей: кардиолога, невропатолога, сосудистого хирурга.

Первоочередная помощь состоит в следующем:

1. Переход на ИВЛ с ПДКВ + 5 см вод.ст. Показанием к интубации являются:

- снижение жизненной емкости легких (менее 15 мл/кг);
- снижение силы вдоха (ниже 25 мм рт.ст.);
- снижение парциального давления кислорода (менее 70 мм рт.ст.) при дыхании через маску кислородом;
- повышение градиента напряжения кислорода альвеола – артериола (более 350 мм рт.ст. при дыхании 100% кислородом);
- увеличение вентиляции мертвого пространства (А.Д. Макацария и соавт., 2002).

2. Катетеризация 2 – 3 вен.

3. Катетеризация мочевого пузыря.

4. Вызов резервных доноров.

5. Разворачивание операционной.

При необходимости проведения сердечно-легочной реанимации (остановка сердца) и наличии беременности, особенно в поздних сроках, необходимо наклонить стол слегка влево. Это уменьшает аорто-кавальную компрессию и повышает венозный возврат крови к сердцу.

**Мониторинг жизненно важных функций** должен включать:

- неинвазивное АД через каждые 15 мин;
- ЦВД;
- пульс, ЧСС, ЧДД;
- пульсоксиметрию;
- ЭКГ, ЭЭГ;
- шоковый индекс;
- почасовой диурез и общий анализ мочи;

- температуру тела;
- рентгенографию легких;
- общий анализ крови, Ht;
- фибриноген, тромбоциты, коагулограмму, время свертывания крови, тромбоэластограмму;
- объем циркулирующей крови (ОЦК) и минутный объем крови (МОК);
- общее периферическое сопротивление;
- кислотно-основное состояние и газы крови.
- биохимию, электролиты крови.

**Лечение.** Лечебная тактика должна состоять из мероприятий, направленных на:

- 1) подавление реакций, вызвавших кардиопульмональный шок;
- 2) лечение коагулопатии;
- 3) профилактику и лечение полиорганной недостаточности.

Поддержание жизненно важных функций организма женщины, срочное родоразрешение, остановка кровотечения и пოსиндромная медикаментозная терапия включают целый ряд необходимых моментов (Н. Изада, Г. Лейзерович, 1999).

1. ИВЛ не менее 3 – 4 ч, уход за состоянием дыхательных путей (ингаляции, удаление мокроты, перкуссионный массаж грудной клетки). Могут быть использованы вспомогательные режимы ИВЛ. Если ИВЛ длится более 3 сут, необходимы трахеостомия и фибробронхоскопия.

2. После проведения неотложных мероприятий необходимо произвести срочное родоразрешение в зависимости от состояния родовых путей. Срочное родоразрешение необходимо также с целью сохранения жизни плода, поскольку нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс приводят к его острой гипоксии. При несвоевременном родоразрешении внутриутробная гибель плода регистрируется в 60% случаев.

3. При наличии профузного кровотечения – экстирпация матки, перевязка внутренних подвздошных артерий (Г.М. Савельева и соавт., 2000).

4. Ифузионно-трансфузионная терапия (ИТТ). При ЦВД < 8 см вод.ст. инфузия коллоидов и кристаллоидов в соотношении 2 : 1 со скоростью от 5 до 20 мл/мин в зависимости от показаний ЦВД. ЭОВ в 99% случаев сопровождается массивной кровопотерей, поэтому по объему ИТТ должна проводиться в объеме 30 – 40 мл/кг в сутки – экстренная инфузия нативной или свежемороженой плазмы (в зависимости от объема кровопотери – от 1000 до 4000 мл) как донатора факторов свертывания, плазминогена, фибриногена, антитромбинов, рекофол – 500 мл. Оптимизация сердечной преднагрузки достигается путем быстрой инфузии кристаллоидов с последующим введением допамина (2 – 20 мг/кг в минуту) при сохраняющейся гипотензии. После коррекции гипотензии необходимо ограничить объем вводимой жидкости, поскольку чрезмерная ИТТ может привести к отеку легких и респираторному дистресс-синдрому.

Для контроля инфузионной терапии и профилактики сердечной недостаточности Б. Деттель и К. Джиллогли (1999) предлагают проводить мониторинг центральной гемодинамики. Для этого в легочную артерию устанавливают катетер Свана – Ганца.

Восполнение ОЦК (*Осторожно! Возможна перегрузка легочного кровообращения*): общий объем ИТТ должен составить 250 – 300% объема кровопотери. Основанием к гемотрансфузии является показатель гематокрита менее 25 – 30%. *При объективно установленном диагнозе геморрагического шока III ст. и остром ДВС-синдроме: переливание „теплой” крови от резервных доноров в случаях, когда нет возможности получить необходимые препараты и компоненты крови.*

Переливание необследованной донорской “теплой” крови (так называемое “прямое”), согласно закону Украины “Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення”, раздел II, ст. 10, производится в исключительных случаях, “когда существует реальная угроза жизни пациентки и единственным средством спасения жизни больной есть экстренное переливание крови, а проверенной донорской крови в запасе нет, решается вопрос о “прямом” переливании непроверенной на ВИЧ-инфекцию крови по разрешению пациентки или ее законного представителя. При этом больная и ее законный представитель должны быть предупреждены о возможном риске заражения. Если пациентка находится в бессознательном состоянии, решение о переливании непроверенной на ВИЧ-инфекцию донорской крови принимается консилиумом врачей, что должно быть письменно засвидетельствовано в истории болезни” (Наказ МОЗ України № 5.09.05/671 від 26.11.98). Образец перелитой необследованной крови следует немедленно отправить для соответствующего лабораторного исследования.

5. ИТТ должна включать переливание плазминогена, фибриногена, антитромбинов – 600 – 1000 мл, рекофола, стабизола – 500 мл, альбумин, растворы аминокислот, глюкозу, кристаллоиды, липофундин, калия хлорид – 6 – 8 г/сут на фоне адекватного диуреза. После восполнения ОЦК и стабилизации основных параметров гомеостаза необходимо ограничить инфузионную терапию или совсем ее отменить на 12 – 18 ч на вторые сутки после операции. Необходимость этого обусловлена возможным развитием интерстициального отека легких и пневмонии, которые являются причиной летального исхода в 70% случаев.

6. Для поддержания сердечной деятельности необходимо введение сердечных гликозидов – строфантина, коргликона.

7. Мембраностабилизаторы: преднизолон – до 300 – 400 мг, гидрокортизон – до 800 – 1000 мг, аскорбиновая кислота – 500 мг, троксевазин – 5 мл, этамзилат натрия – 250 – 500 мг, эссенциале – 10 мл, цитохром С – 10 мг.

8. Наркотические анальгетики: промедол – 20 – 40 мг, морфин – 10 мг.

9. Бронхолитики: зуфиллин – 2,4% – 10 – 20 мл, но-шпа – 2 мл, атропин – 0,7 – 1 мг, алулент, бриканил – 0,5 мг капельно.

10. Антигистаминные препараты: димедрол – 10 – 20 мг, супрастин – 20 мг, тавегил – 2 мл.

11. Вазопрессоры (при отсутствии нормализации АД на фоне инфузионной терапии): допамин (5 – 10 мкг/кг в минуту микроструйно), мезатон, ангиотензинамид (АД поддерживать на уровне 100 – 110/70 мм рт.ст.).

12. Активаторы энергетических процессов: актовегин – 40 – 50 мл внутривенно.

13. Профилактика синдрома ДВС: НФГ (на ранних стадиях шока гепарин только внутривенно капельно 500 – 700 ЕД/ч). Гепарин не вводится во время и до окончания операции, а также в первые 3 – 4 ч после нее ввиду опасности геморрагии. В послеоперационном периоде, особенно на фоне гемотрансфузии гепарин вводится внутривенно капельно (500 ЕД/ч), а после купирования явлений шока переходят на подкожное введение (5000 ЕД через 6 ч) в течение 10 дней. Эффекты гепарина усиливаются при одновременном введении спазмолитиков и декстранов, поэтому при необходимости их одновременного введения необходим тщательный лабораторный контроль состояния системы гемостаза (М. Сусла и соавт., 1999).

НМГ назначают в лечебных, а затем в профилактических дозах. В послеоперационном периоде через 6 – 8 ч после вмешательства вводится 0,3 мл фраксипарина подкожно 2 раза/сут в течение 7 – 10 дней.

14. Степень тяжести тромбгеморрагических осложнений определяется также резко выраженным протеолизом. На этом основании пациенткам с ЭОВ показано введение массивных доз контрикала и трасилола по – 250 000 – 500 000 ЕД внутривенно одномоментно и 100 000 – 200 000 ЕД/ч в виде инфузии в течение последующего часа. Эффективна инфузия и/или местное, при операции, использование транексамовой кислоты (трансамча и др.).

15. Дезагреганты: трентал – до 1000 мг/сут, курантил – 40 мг/сут, реополиглюкин – 400 мл/сут (*после остановки кровотечения*).

16. Стимуляция моторики пищеварительного канала.

17. Коррекция анемии.

18. Кормление через зонд.

19. Антибактериальная терапия.

20. Ингибиторы синтеза тромбосана: аспирин – 200 мг/сут, никотиновая кислота – 30 мг/сут, компламин – 900 мг/сут.

21. Профилактика ТЭО: ранняя мобилизация или лечебная физкультура, эластичная компрессия нижних конечностей.

22. Профилактика стрессовых язв и желудочно-кишечного кровотечения перорально альмагель, циметидин, де-нол, облепиховое масло.

### Положительные эффекты лечения

К положительным эффектам лечения следует относить нормализацию следующих показателей:

- остановка кровотечения;
- систолическое давление не меньше 100 мм рт.ст.;
- отсутствие нарушений ритма сердца, цианоза;
- стабилизация ОЦК (эритроциты не меньше  $2 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин не меньше 70 г/л, гематокрит не меньше 25%);
- показатели гемостаза: тромбоциты не меньше  $70 \cdot 10^9$ /л, фибриноген не меньше 1,5 г/л, время свертывания крови не больше 10 мин, тромбозластограмма – норма- или гиперкоагуляция;
- показатели гемостаза: тромбоциты не меньше  $70 \cdot 10^9$ /л, фибриноген не меньше 1,5 г/л, время свертывания крови не больше 10 мин, тромбозластограмма – норма- или гиперкоагуляция;
- диурез – больше 30 мл/ч.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что амниотическая эмболия имеет свою клиническую физиологию и свои факторы риска. Ориентируясь в них, мы в состоянии своевременно диагностировать и максимально устранить факторы, способствующие развитию этого осложнения. Несомненной основой успеха в сохранении жизни матери является профессиональная готовность персонала к проведению реанимации и интенсивной терапии, достаточная техническая оснащенность и медикаментозная обеспеченность лечебного учреждения.

### 8.2. Жировая эмболия

Жировая эмболия является достаточно редкой патологией в акушерско-гинекологической практике. Однако ее развитие возможно при массивной (более 40% ОЦК) кровопотере, сочетании акушерско-гинекологической патологии с переломами или оперативных вмешательствах на костях (чаще голень, бедро, таз), обширных ушибах подкожной клетчатки у больных с избыточной массой тела, при ожогах и некоторых отравлениях, производстве гистеросальпингографии жирорастворимыми рентгенконтрастными веществами (В.А. Корячкин, 2002; Гинекология по Э. Новаку, 2002). Причиной жировой эмболии может стать даже незначительная травма опорно-двигательного аппарата при выраженном остеопорозе (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001). Случаи жировой эмболии описаны также при остеомиелите, остром панкреатите, тяжелом течении сахарного диабета, жировой дистрофии печени, судорожном синдроме различного генеза, тяжелых интоксикациях, наркозе эфиром или фторотаном, закрытом массаже сердца, лечении масляными растворами лекарственных веществ или в случаях неправильного введения жировых эмульсий, используемых для парентерального питания (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001). В.И. Черний и соавт. (2000) утверждают, что жировая эмболия может быть результатом нарушения липостабилизирующих свойств плазмы с образованием большого количества хиломикронов.

**Этиопатогенез.** В развитии жировой эмболии доминирующей считается *коллоидно-химическая теория*, заключающаяся в том, что под влиянием травмы и сопутствующей артериальной гипотензии, гипоксии, гиперкатехолемии, активации тромбоцитов и факторов свертывания нарушается дисперсность жиров плазмы крови, в результате чего мелкодисперсная эмульсия жиров превращается в крупнодисперсную. Нейтральный жир трансформируется в свободные жирные кислоты, которые затем в процессе реэстерификации образуют глобулы нейтрального жира, закупоривающие просвет капилляров и вызывающие клинику жировой эмболии.

*Механическая теория* (капельки жидкого жира из костного мозга попадают в кровеносное русло) и *ферментативная теория* (активация липазы нарушает дисперсность собственных жиров плазмы) имеют право на существование, но большинство авторов относятся к ним критически.

**Патанатомия.** Крупнодисперсные, диаметром более 12 мкм, частицы нейтрального жира обнаруживаются в капиллярах и артериолах различных органов. Наибольшее их количество обнаруживается в капиллярах печеночной артерии и разветвлениях воротной вены. Частицы жира бло-

кируют легочные капилляры, вызывают тромбообразование, распространяющееся в проксимальном направлении, и прогрессивное повышение легочного сосудистого сопротивления. Ишемические расстройства могут отмечаться в бассейне церебрального кровообращения, что обусловлено прохождением через легочной барьер микроэмболов размером менее 8 – 12 мкм с последующим развитием регионального тромбоза.

**Клиника.** Клинические проявления жировой эмболии возникают через 8 – 48 ч после травмы или критического состояния – *светлый промежуток*. Помимо острых респираторных нарушений у пациентов отмечается стойкая гипертермия (до 39 – 40° С) с гипергидрозом. На коже шеи, верхней части груди, на плечах, в подмышечной впадине, на конъюнктиве нижнего века и в полости рта обнаруживаются мелкие петехиальные кровоизлияния. Иногда их можно определить только с помощью увеличительного стекла (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001). Кровоизлияния сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Отмечается пестрая церебральная симптоматика (от сомноленции или оглушенности до резкого психомоторного возбуждения, от делириозного состояния или судорожного синдрома до очаговых нарушений и гемипарезов).

На глазном дне выявляется периваскулярный отек и наличие жировых капель в виде белых пятен в просвете сосудов. Иногда кровоизлияния обнаруживаются под конъюнктивой и на самом глазном дне. Патогномичным для жировой эмболии является синдром Пурчера: переполненные кровью, извитые, сегментированные сосуды сетчатки.

При жировой эмболии в зависимости от преимущественного поражения легких, головного мозга или почек выделяют легочной, церебральной и синдром острой почечной недостаточности. Показательно, что церебральная форма жировой эмболии возникает чаще всего на фоне легочной. Почечная симптоматика присоединяется несколько позже.

**Легочной синдром**, возникающий в 60% случаев, проявляется одышкой, выраженным цианозом, сухим кашлем. В ряде случаев возникает отек легких с выделением пенистой с примесью крови мокротой. Легочной синдром сопровождается артериальной гипоксемией ( $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст.), причем гипоксемия нередко является единственным признаком. Кроме того, в анализах крови отмечаются тромбоцитопения и анемия. Рентгенологически определяются очаги затемнения ("снежная буря", "снежный буран", "метель"), усиление сосудистого или бронхиального рисунка, расширение правых границ сердца. На фоне усиленного легочного рисунка определяются облаковидные сливающиеся тени в нижних отделах легких и мелкоточечные затемнения по ходу сосудов. В последующем регистрируется рентгенологическая картина отека легких или пневмонии (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

На ЭКГ отмечается тахикардия, нарушение ритма сердца, смещение интервала S – T, деформация зубца T, блокада проводящих путей сердца.

Легочной синдром часто сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), который возникает в результате повреж-



дения эндотелия и повышения проницаемости легочных капилляров (J.J. Wellman, B.A. Smith, 1988). Жидкая часть крови, при этом активно поступает в межальвеолярные перегородки, а затем в альвеолы. Это приводит к снижению растяжимости легочной ткани, нарушается диффузия газов. Несвоевременная помощь ведет к развитию дыхательной недостаточности.

Клинически различают несколько стадий РДСВ. В самом начале у больной появляется тахипноэ и одышка. Физикальное исследование и рентгенография легких не выявляют отклонений от нормы. По мере нарастания интерстициального отека и уменьшения растяжимости легочной ткани уменьшается легочная функциональная остаточная и жизненная емкость, а также дыхательный объем. Постепенно снижается насыщение тканей кислородом. В этих случаях необходима кислородотерапия или ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (J.J. Wellman, B.A. Smith, 1988). Необходимо коррекция показателей гемодинамики. При этом давление заклинивания легочной артерии не должно превышать 15 мм рт.ст. Устанавливают назогастральный зонд, для повышения pH желудочного содержимого применяют H<sub>2</sub>-блокаторы. Показано введение глюкокортикоидов.

Несвоевременное и неэффективное лечение приводит к развитию пневмосклероза. Если РДСВ не разрешается через 48 – 72 ч и продолжается более 10 сут, обычно развивается полиорганная недостаточность с летальностью более 80% (G. Smith, 1989).

**Церебральный синдром** характеризуется внезапным помрачением сознания, бредом, дезориентацией, возбуждением. При неврологическом исследовании выявляется анизокория, стробизм, экстрапирамидные знаки, патологические рефлексы, эпилептиформные судороги, переходящие в ступор и кому, на фоне которых происходит глубокое угнетение гемодинамики.

В клинике выделяют **варианты течения** жировой эмболии (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001):

- **немедленный** (апоплектиформный) – между травмой и жировой эмболией проходит несколько минут;
- **ранний** – светлый промежуток длится несколько часов;
- **поздний** – светлый промежуток составляет несколько дней;
- **отсроченный** (стертый или субклинический) – симптоматика выражена не ярко и правильный прижизненный диагноз устанавливается достаточно редко.

Для первых двух вариантов течения характерна острая окклюзия сосудов легких. Имеется клиника травматического шока, а жировая эмболия является непосредственной причиной смерти. При позднем и отсроченном варианте течения отмечается жировая эмболия сосудов малого и большого круга кровообращения.

**Лабораторная диагностика.** При лабораторных исследованиях регистрируют прогрессивное снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и увеличение СОЭ. Отмечается повышение коагулирующих свойств крови и активности сывороточной липазы. В моче появляется повышенное количество эритроцитов. В крови в 1,5 – 2 раза увеличивается уровень креатинина.

**Интенсивная терапия** жировой эмболии носит симптоматический характер и направлена на поддержание жизненно важных функции организма (В.А. Корячкин, 2002).

Выраженная острая дыхательная недостаточность ( $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст.) диктует необходимость интубации трахеи и проведения ИВЛ. Наиболее целесообразно проведение высокочастотной ИВЛ, при которой происходит размельчение жировых эмболов в легочных капиллярах, что способствует восстановлению легочной микроциркуляции. ИВЛ в режиме 100 – 120 дыханий в минуту можно проводить на аппаратах типа "РО" или "Фаза". При отсутствии возможности выполнения высокочастотной вентиляции ИВЛ проводят в режиме ПДКВ. Из медикаментозных средств хорошо зарекомендовало себя внутривенное капельное введение 30% этилового спирта на глюкозе. Общий объем вводимого 96% этилового спирта при жировой эмболии составляет 50 – 70 мл.

Инфузионно-трансфузионная терапия включает введение реологически активных препаратов (реополиглюкин) и растворов глюкозы. В связи с возможностью перегрузки сосудов малого круга темп инфузии регулируется уровнем ЦВД.

Патогенетическая терапия, нормализующая дисперсность жира в плазме, уменьшающая поверхностное натяжение жировых капель, способствующая ликвидации эмболизации сосудов и восстанавливающая кровоток, включает применение липостабила (160 мл/сут), пентоксифиллина (100 мг), компламина (2 мг), никотиновой кислоты (100 – 200 мг/сут), эссенциале (15 мл).

В случаях ранней диагностики жировой эмболии показано введение глюкокортикоидов (преднизолон 250 – 300 мг), которые подавляют агрегационные свойства клеток крови, снижают проницаемость капилляров, уменьшают перифокальную реакцию и отек тканей вокруг жировых эмболов.

***Введение гепарина при интенсивной терапии жировой эмболии не показано, так как гепаринизация повышает концентрацию в крови жирных кислот.***

Главным условием профилактики жировой эмболии является своевременное устранение гипоксии, ацидоза, адекватная коррекция кровопотери, эффективное обезболивание.

### 8.3. Воздушная эмболия

Воздушная эмболия – это, как правило, патологический процесс, обусловленный травмой или ятрогенными ошибками. Воздух попадает в кровоток при ранении яремных или подключичных вен, открытой травме синусов твердой мозговой оболочки, повреждении легкого при наложении пневмоперитонеума, хирургических вмешательствах на легких, применении искусственного кровообращения, катетеризации полостей сердца, проведении гемодиализа. Воздушная эмболия может развиваться при зиянии вен матки после родов. Описан случай воздушной эмболии, причиной которой явилось нахождение внутриматочного контрацептива в полости матки (В.В. Зосименко, 2003).

При поступлении в кровоток свыше 5 – 15 мл/кг массы тела воздуха или газа наступает летальный исход. В этих случаях пузырьки газа обнаруживаются в системах большого и малого кругов кровообращения, в кровяных сгустках правого желудочка, а иногда и в тканях печени и поджелудочной железы. В различных органах и тканях обнаруживают множественные мелкие кровоизлияния. В веществе головного мозга кроме мелких кровоизлияний обнаруживаются очаги размягчения.

Особенностью воздушной эмболии является внезапное появление *скребущего шума* или *специфического шума мельничного колеса* при аускультации сердца. Иногда обнаруживаются своеобразные участки анемимизации языка (бледные пятна) с расстройствами чувствительности в нем. Возможны также зрительные, вестибулярные или очаговые неврологические нарушения (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

**Эмболия углекислым газом** заслуживает отдельного внимания, поскольку углекислый газ чаще всего используется для наложения пневмоперитонеума. Это объясняется хорошей растворимостью данного газа. В случаях, когда в кровь поступает большое количество углекислоты (попадание иглы для наложения пневмоперитонеума в кровеносный сосуд или повреждение крупных сосудов во время операции), происходит сужение периферических сосудов. Спазм сосудов и имеющееся высокое внутрибрюшное давление приводит к нарушению кровоснабжения внутренних органов, а также нарушению дыхания и кровообращения.

Клинически эмболия углекислым газом проявляется внезапной артериальной гипотонией, цианозом, аритмией, шумом в сердце, отеком легких. Повышается  $pCO_2$  в выдыхаемом воздухе. В дальнейшем нарастают легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность.

*Профилактика эмболии углекислым газом* заключается в:

- соблюдении правил наложения пневмоперитонеума и поддержании внутрибрюшного давления в пределах 8 – 12 мм рт.ст. (только при введении троакаров его можно повышать до 20 мм рт.ст.);
- тщательной остановке кровотока во время операции.

Анестезиолог должен своевременно диагностировать первые признаки эмболии углекислым газом. Для этого он должен следить за цветом кожи больной, АД, ЧСС, проводить аускультацию сердца и измерять  $pCO_2$  в выдыхаемом воздухе.

При подозрении на эмболию углекислым газом необходимо повернуть больную на левый бок, голова пациентки при этом должна находиться ниже уровня сердца, немедленно удалить углекислый газ из брюшной полости. После этого в центральную вену устанавливают катетер большого диаметра и удаляют газ.

#### 8.4. Септическая эмболия

Септическая эмболия может стать осложнением гнойного воспалительного процесса практически любой локализации или бактериального эндокардита правых отделов сердца. Вероятность септической эмболии очень высока при септическом аборте во время выскабливания матки, когда при этом травмируется ее стенка, или при развитии септического тазового

тромбофлебита в послеродовом периоде (Ч. Кдингтон-третий, 1999; Х.Сильвер, Л. Смит, 1999). Попадание агглютинированных микроорганизмов или фрагментов септических тромбов, подвергшихся септическому расплавлению, в сосуды малого круга кровообращения приводит к образованию гнойных метастатических очагов в различных участках легочной паренхимы.

По клиническому течению выделяют острую, подострую и хроническую форму септической эмболии. Клиника нередко бывает сходной с клиникой тромбозболии мелких ветвей легочных артерий. Однако при септической эмболии отмечается быстрое усугубление синдрома ДВС. Обнаруживаются множественные кровоизлияния в коже и слизистых оболочках, селезенке и надпочечниках. Часто формируется острая почечная недостаточность.

Своевременная диагностика септической эмболии значительно облегчается при использовании полипозиционного радионуклидного исследования регионарных функций легких (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

### **8.5. Клеточная (тканевая) эмболия**

Клеточная (тканевая) эмболия отмечается при травмах с тяжелым повреждением органов и тканей, нарушении правил катетеризации подключичных или яремных вен, чрезкожной биопсии внутренних органов, распаде злокачественных новообразований. Эмболами в этих случаях являются клетки и кусочки вышеперечисленных органов и тканей (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

Клеточная (тканевая) эмболия отличается быстрым нарастанием клинических и биохимических признаков – синдрома ДВС с геморрагическими осложнениями, стойкой артериальной гипотензией и тяжелой дыхательной недостаточностью с последующим развитием коматозного состояния.

К тканевым эмболиям относят также *трофобластическую эмболию*, которая может возникнуть при нарушенной трубной беременности или выскабливании полости матки при пузырьном заносе. При пузырьном заносе эмболия обычно возникает в 2 – 3% случаев при значительном увеличении матки и очень высоком уровне гормона хорионического гонадотропина в сыворотке крови женщин (Р. Ои, 1999). У 12 (27%) из 44 беременных с пузырьным заносом Twigg et al. (1979) описали развитие тканевой эмболии с развитием дыхательной недостаточности при размерах матки, соответствующих 16 и более неделям беременности. Это осложнение возникает во время или после эвакуации пузырьного заноса и проявляется болью в груди, кашлем, одышкой, тахикардией, иногда явлениями тяжелой дыхательной недостаточности. В легких прослушиваются рассеянные хрипы. При рентгенологическом исследовании легких выявляют двусторонние очаговые затемнения разных размеров. Интенсивная терапия, иногда с ИВЛ, приводит к исчезновению дыхательной недостаточности через 72 часа. Дыхательная недостаточность при полном пузырьном заносе кроме эмболии легочных артерий может быть обусловлена тиреотоксическим кризом, преэклампсией, а также отеком легких на фоне массивной инфузионной терапии (А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский, 2001).

## 9. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП И СТЕПЕНЕЙ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### Прогнозирование развития ТГВ нижних конечностей

Clayton et al. (1976) разработали цифровую формулу, позволяющую высчитать прогностический индекс, по значению которого с большой долей вероятности можно предположить развитие ТЭО:

$$И = - 11,3 + 0,009a + 0,22б + 0,085в + 0,043г + 2,19д,$$

где *И* – индекс; *а* – время лизиса эуглобулинового сгустка, мин; *б* – содержание фибриногенсвязанного антигена плазмы крови, мг/л; *в* – возраст; *г* – избыток массы тела, %; *д* – варикозное расширение вен нижних конечностей (1 – есть, 0 – нет).

Если полученная в ходе расчетов сумма равна либо превышает + 2, то имеются серьезные основания ожидать развитие ТЭО.

### Группы и степени риска развития ТЭО

По нашему мнению, целесообразно и достаточно удобно в клинической практике использовать классификацию по категориям риска, предложенную S. Samama, M. Samama (1999), модифицированную и принятую на Совещании эспертов ассоциации флебологов России (2000 г.). Согласно классификации, необходимо произвести учет факторов риска, связанных с состоянием здоровья пациентки, предстоящей операцией (длительность, объем), а затем отнести ее к определенной группе риска возможного возникновения ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА. По классификации выделяют группы высокого, умеренного и низкого риска развития ТЭО.

### Степени риска и профилактика послеоперационных венозных ТЭО в оперативной гинекологии

Степени риска развития послеоперационных венозных ТЭО, предложенные S.Samama, M.Samama (1999) в модификации авторов относительно гинекологических особенностей приведены в табл. 9.1.

Таблица 9.1

### Степени риска послеоперационных венозных ТЭО в гинекологии (по С. Samama и M. Samama, 1999, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием женщины
1	2	3
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин (например, лечебно-диагностическое выскабливание, полипэктомия, биопсия шейки матки, искусственный аборт, гистероскопия, диагностическая или лечебная лапароскопия, вскрытие абсцесса бартолиниевой железы и др.)	A: Факторы риска отсутствуют

1	2	3
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (например, надвлагалищная ампутация матки, гистерэктомия, консервативная миомэктомия (удаление 1 – 3 субсерозных узлов), удаление яичника, лапароскопическая гистерэктомия, пластические операции (влагалищный доступ), утеропластика по поводу аномалий развития матки и др.)	<b>В:</b> -возраст более 40 лет -варикозная болезнь -прием эстрогенов и препаратов заместительной гормональной терапии -недостаточность кровообращения -постельный режим более 4 сут -инфекция -ожирение -тяжелая экстрагенитальная патология -послеоперационный период (6 недель)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (например, операции с объемом кровопотери более 1 л, массивные гемотрансфузии, экстирпация матки с придатками и без них, реконструктивно-пластические операции (влагалищно-абдоминальный доступ), операции по поводу рака женских половых органов и др.)	<b>С:</b> -онкологические заболевания -ТГВ и ТЭЛА в анамнезе -паралич нижних конечностей -тромбофилии -заболевания крови

Легко поддающиеся учету вышеперечисленные клинические факторы риска позволяют распределить всех женщин в группы низкого (IA), умеренного (IB, IC, IIA, IIB) и высокого (IIC, IIIA, IIIB, IIIC) риска послеоперационных венозных ТЭО. Частота венозных ТЭО тесно коррелирует с выделенными степенями риска (табл. 9.2)

Таблица 9.2

**Частота венозных ТЭО у различных групп больных**

(по E. Salzman J. Hirsh, 1982)

Степень риска	Частота осложнений (по данным объективных тестов)		
	Тромбоз вен голени	Тромбоз проксимальных вен	Смертельная легочная эмболия
Высокая	40 – 80%	10 – 30%	1 – 5%
Умеренная	10 – 40%	2 – 10%	0,1 – 0,7%
Низкая	Меньше 10%	Меньше 1%	Меньше 0,01%

Совещание экспертов ассоциации флебологов России (2000) рекомендовало также определять способы профилактики и объем их проведения в соответствии со степенью риска ТЭО. В этом случае будет гарантировано широкое использование действенных, безопасных и экономически оправданных способов профилактики (табл. 9.3).

Способы профилактики венозных ТЭО в оперативной гинекологии

Степень риска	Способы профилактики
Низкая	Неспецифическая профилактика: <ul style="list-style-type: none"> <li>• эластическая компрессия нижних конечностей</li> <li>• ранняя активизация больных</li> </ul>
Умеренная	Неспецифическая профилактика + длительная перемежающаяся пневмокомпрессия ног Специфическая профилактика: <ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ 1 раз/день подкожно или НФГ 5000 ЕД 2 – 3 раза/день подкожно</li> </ul>
Высокая	• Неспецифическая профилактика + методы ускорения венозного кровотока + парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация) Специфическая профилактика: <ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ 1 раз/день подкожно или НФГ 5000 – 7500 ЕД 3 – 4 раза/день подкожно</li> </ul>
Особые случаи	Неспецифическая профилактика + парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация) Специфическая профилактика: <ul style="list-style-type: none"> <li>• лечебные дозы НМГ или НФГ</li> </ul>

Профилактика ТЭО в акушерстве и гинекологии состоит из целого комплекса неспецифических и специфических мер профилактики и изложена в гл. 10. Непосредственно перед или во время родов или оперативного вмешательства необходимо определять у пациенток степени риска возникновения ТЭО и способы их профилактики.

Большим с **низким риском** возникновения ТЭО целесообразно назначение малозатратных профилактических мероприятий. Адекватная интра- и послеоперационная гидратация, ранняя послеоперационная активизация пациенток и эластическая компрессия нижних конечностей вполне достаточны для действенной профилактики послеоперационных ТЭО. При таком подходе необходимо стремиться к использованию короткодействующих средств для наркоза, расширению показаний для амбулаторной хирургии или выполнения хирургических манипуляций в условиях стационара "одного дня".

При **умеренном риске** возникновения ТЭО использование методов неспецифичной профилактики недостаточно. По данным G.Agnelli et al. (1988), фармакологической профилактики и эластической компрессии, особенно у пациенток с варикозным расширением вен нижних конечностей, вполне достаточно для надежной профилактики ТЭО. Из методов компрессии предпочтение следует отдавать перемежающейся пневматической компрессии (D.L. Clarke-Pearson et al., 1984).

Профилактически за 4 – 6 недель до планового оперативного вмешательства необходимо прекратить прием оральных контрацептивов. В случаях, если прием контрацептивов не был прекращен за 4 недели до операции, необходимо назначение специфической профилактики ТЭО. Прекращение гормональной заместительной терапии перед оперативным

вмешательством не считается обязательным только при условии адекватной профилактики ТЭО (Nicolaides A.N. et al., 1997).

Используют прямые антикоагулянты: гепарин – 5000 ЕД (2 – 3 раза в день) или НМГ – фраксипарин – 0,3 мл, фрагмин – 2500 МЕ, клексан – 0,2 мл (20 мг) 1 раз/сут. Предпочтение следует отдавать препаратам НМГ, поскольку они оказывают хорошее профилактическое действие, применять их удобнее, а число геморрагических осложнений ниже. Введение НМГ начинают за 2 ч до операции и продолжают в послеоперационном периоде через 8 ч после операции до полной мобилизации больной.

При **высоком риске** развития ТЭО проведение неспецифических и специфических профилактических мероприятий строго обязательно. Дозы антикоагулянтов должны быть увеличены. Гепарин вводят в дозе не менее 5000 ЕД 3 – 4 раза/сут, и его дозировки должны быть подобраны под контролем АЧТВ (показатель должен повышаться в 1,5 – 2 раза). Бесконтрольное введение гепарина значительно увеличивает риск геморрагических осложнений. Дозы НМГ не увеличивают (фраксипарин – 0,3 мл, фрагмин – 5000 МЕ, клексан – 40 мг). При этом контроль АЧТВ не требуется. При профилактическом использовании НМГ их отменяют без последующего назначения непрямых антикоагулянтов.

Введение НМГ может быть начато за 12 ч до операции. Следующая инъекция осуществляется через 8 – 12 ч после вмешательства, затем каждый вечер один раз в сутки до полной активизации пациентки. При наличии противопоказаний к применению прямых антикоагулянтов целесообразной является имплантация временного или постоянного (при наличии в анамнезе сведений об эпизодах ТЭЛА) кава-фильтра (М.В. Костилов та співавт., 2001).

### Степени риска и профилактика послеоперационных венозных ТЭО в акушерстве

В табл. 9.4 приведены данные о степени риска развития венозных ТЭО в акушерстве.

Таблица 9.4

#### Степени риска венозных ТЭО в акушерстве

Степень риска	Факторы риска, связанные с:	
	родами или операциями	состоянием женщины
1	2	3
Низкая (IA)	I. Физиологические роды, сопровождаемые акушерским травматизмом, соответствующим разрывам шейки матки, влагалища и промежности I – II степени и объемом кровопотери до 350 мл. Затяжные роды и длительный безводный период. Пациентки с плановым кесаревым сечением при условии неосложненной беременности и отсутствия дополнительных факторов риска	A: Факторы риска отсутствуют



1	2	3
<p>Умеренная (IB, IC, IIA, IIB)</p>	<p>II. Патологические роды: ПОНРП, акушерские щипцы, вакуумэкстракция плода, акушерский травматизм, ручное или инструментальное обследование матки или другие акушерские операции с объемом кровопотери 350 мл и более</p> <p>Травмы родовых путей с образованием гематом. Развитие эндометрита в родах. Плановое кесарево сечение при наличии факторов риска ТЭО</p>	<p><b>В:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-возраст более 35 лет</li> <li>-варикозная болезнь</li> <li>-постельный режим более 4 сут</li> <li>-беременность у женщин с наследственными и приобретенными тромбофилиями</li> <li>-беременность у женщин, ранее принимавших эстроген-гестагенные препараты</li> <li>-осложненное течение беременности (анемии, преэклампсия и др.)</li> <li>-тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные ревматические пороки сердца, заболевания почек, артериальная гипертензия и др.)</li> <li>-инфекция</li> <li>-ожирение и кахексия</li> <li>-недостаточность кровообращения</li> <li>-подавление лактации препаратами, содержащими эстрогены</li> <li>-послеродовой период (6 недель)</li> </ul>
<p>Высокая (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)</p>	<p>III. Расширенные вмешательства (например, роды или акушерские операции с объемом кровопотери более 1 л, массивные гемотрансфузии, послеродовые надвлагалищная ампутация или экстирпация матки с придатками и без них. Экстренное кесарево сечение при наличии факторов риска ТЭО</p>	<p><b>С:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-онкологические заболевания</li> <li>-ТГВ и ТЭЛА в анамнезе</li> <li>-паралич нижних конечностей</li> <li>-тромбофилии</li> </ul>

С учетом вышеперечисленных клинических факторов риска всех беременных следует распределять в группы низкого (IA), умеренного (IB, IC, IIA, IIB) и высокого (IIC, IIIA, IIIB, IIIC) риска венозных ТЭО.

В соответствии с определенными степенями риска ТЭО необходимо проводить профилактические мероприятия (табл. 9.5).

## Профилактика венозных ТЭО в акушерстве

Степень риска	Способы профилактики
Низкая (IA)	<p>Неспецифическая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проведение мероприятий по неспецифической профилактике во время беременности, в родах и послеродовом периоде</li> <li>• эластическая компрессия нижних конечностей в послеродовом периоде</li> <li>• ранняя активизация родильниц</li> </ul>
Умеренная (IB, IC, IIA, IIB)	<p>Неспецифическая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проведение мероприятий по неспецифической профилактике во время беременности, в родах и послеродовом периоде</li> <li>• длительная во время беременности, в родах и послеродовом периоде эластическая компрессия ног</li> <li>• бережное ведение и обезболивание родов</li> <li>• неспецифическая и специфическая профилактика ТЭО в послеродовом периоде</li> <li>• реабилитация в амбулаторных условиях</li> </ul> <p>Специфическая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дезагреганты, антикоагулянты (НМГ 1 раз в течение 7 дней), ангиопротекторы</li> </ul>
Высокая (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	<p>Неспецифическая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проведение мероприятий по неспецифической профилактике во время беременности, в родах и послеродовом периоде</li> <li>• длительная эластическая компрессия ног во время беременности, в родах и послеродовом периоде</li> <li>• бережное ведение и обезболивание родов</li> <li>• неспецифическая и специфическая профилактика ТЭО в послеродовом периоде</li> <li>• реабилитация в амбулаторных условиях</li> </ul> <p>Специфическая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дезагреганты, антикоагулянты (НМГ 1 раз в течение 7 дней, лечебные дозы НМГ или НФГ, непрямые антикоагулянты), ангиопротекторы</li> </ul>

Беременным с **высоким риском** ТЭО показано проведение первичной специфической профилактики. В этой группе особое внимание следует уделять женщинам с наследственными формами тромбофилий. Мероприятия по профилактике у них ТЭО необходимо начинать с первой половины беременности. Особого внимания заслуживают пациентки с наличием дополнительных факторов риска возникновения ТЭО (см. гл. 2).

В табл. 9.6 приведены тактические подходы к первичной специфической профилактике ТЭО в зависимости от наличия клинической ситуации и в соответствии с рекомендациями АССР (Guidelines..., 2001).

**Тактические подходы к первичной специфической профилактике ТЭО во время беременности**

N п/п	Ситуация	Рекомендованные профилактические меры
1	2	3
1	Эпизод ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, связанный с действием кратковременного фактора риска	Наблюдение и полный курс антикоагулянтной профилактики в послеродовом периоде
2	Эпизод ТГВ/ТЭЛА неясного происхождения без длительной антикоагулянтной терапии или эпизод ТГВ/ТЭЛА на фоне подтвержденной тромбофилии	Наблюдение или <ul style="list-style-type: none"> <li>• малые дозы НФГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты или</li> <li>• НМГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты</li> </ul>
3	Дефицит АТ-III независимо от случаев ТГВ/ТЭЛА	Малые дозы НФГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты или <ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты</li> </ul>
4	Другие типы тромбофилии без эпизодов ТГВ/ТЭЛА	Наблюдение или <ul style="list-style-type: none"> <li>• малые дозы НФГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты или</li> <li>• НМГ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты</li> </ul>
5	Более 2 эпизодов ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или 1 случай ТГВ/ТЭЛА на фоне тромбофилии	НФГ под контролем АЧТВ с переходом после родов на непрямые антикоагулянты или <ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ под контролем анти-Ха-активности с переходом после родов на непрямые антикоагулянты</li> </ul>
6	Предшествующие выкидыши ( $\geq 3$ ) или тяжелая эклампсия, гибель плода	Проведение скрининга на наличие АФЛА и тромбофилию
7	Наличие АФЛА и предшествующие ( $\geq 2$ ) самопроизвольные прерывания беременности	В дородовом периоде <ul style="list-style-type: none"> <li>• аспирин и НФГ в профилактической дозе или</li> <li>• аспирин и НМГ в профилактической дозе</li> </ul>
8	Наличие АФЛА и предшествующие эпизоды ТГВ/ТЭЛА	Лабораторно контролируемые дозы НФГ или НМГ на протяжении беременности с переходом на непрямые антикоагулянты в послеродовом периоде
9	Наличие АФЛА без случаев ТГВ/ТЭЛА	Наблюдение или <ul style="list-style-type: none"> <li>• профилактические дозы НФГ или</li> <li>• профилактические дозы НМГ или аспирин (80 – 325 мг 1 раз/сут)</li> </ul>
10	Гомозиготная гипергомоцистеинемия	Фолиевая кислота перед зачатием или как только оно наступит – при беременности
11	Привычное невынашивание беременности или тяжелая преэклампсия или гибель плода на фоне тромбофилии	Аспирин (80 – 325 мг 1 раз/сут) и НФГ или НМГ в профилактической дозе с переходом на непрямые антикоагулянты в послеродовом периоде

1	2	3
12	Незапланированная беременность или плановая беременность на фоне приема непрямым антикоагулянтов	При положительном тесте на беременность замена непрямым антикоагулянтов на лабораторно контролируемые дозы НФГ или НМГ <ul style="list-style-type: none"> <li>• замена непрямым антикоагулянтов на лабораторно контролируемые дозы НФГ или НМГ перед зачатием</li> </ul>
13	Запланированная беременность у женщин с протезами клапанов сердца	НФГ 2 раза/сут под контролем увеличения АЧТВ по крайней мере в 2 раза или <ul style="list-style-type: none"> <li>• контролируемые дозы НМГ с соблюдением анти-Ха-активности плазмы через 4 ч после инъекции на равные около 1,0 МЕ/л или</li> <li>• НФГ или НМГ при одних и тех же условиях до 13 недель беременности с дальнейшим переходом на непрямым антикоагулянтам к середине III триместра, потом НФГ или НМГ – до родов</li> </ul>

Наличие эпизодов ТЭО во время данной беременности является показанием для проведения вторичной специфической профилактики на протяжении всей беременности, родов и лактации. Лечение гепарином начинают с болюсного внутривенного введения с последующей инфузией в течение, по крайней мере, 5 суток с дальнейшим переходом на подкожное введение в дозе 7500 МЕ трижды в сутки на протяжении всей беременности. НФГ вводят под контролем АЧТВ. Альтернативой определения АЧТВ во время беременности является определение активности против фактора Ха.

Фраксипарин вводят в дозе 0,4 – 0,6 мл (в зависимости от массы тела) 2 раза/сут; фрагмин – 5000 МЕ 2 раза/сут; клексан – 40 мг 2 раза/сут.

Введение гепарина или НМГ следует прекратить за 24 ч до родов. В случае очень высокого риска рецидива ТЭО за 24 ч до родов переходят на контролируемую инфузию НФГ, которую прекращают за 4 – 6 ч до родов. Антикоагулянты целесообразно назначать до 6 недель после родов при первичном ТГВ или до 3 мес – при его повторном возникновении. При проксимальных ТГВ и риске эмболии целесообразна имплантация кава-фильтра. Переход на применение непрямым антикоагулянтов может быть осуществлен через 48 ч после родов. Обязательным является период перекрытия действия прямых и непрямым антикоагулянтов. Применение гепарина может быть прекращено, если значение INR составляет 2,0 – 2,5 (М.В. Костилов та співавт., 2001).

## 10. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Главным звеном в профилактике ТЭО во время беременности, в родах, в послеродовом периоде и при гинекологических вмешательствах является тромботическая настороженность врача. Мероприятия по предупреждению ТЭО включают в себя элементы неспецифической и специфической профилактики.*

### 10.1. Неспецифическая профилактика ТЭО

Неспецифическая профилактика ТЭО начинается с выявления факторов риска возникновения тромбозов (см. гл. 3) и попытки их устранения.

Беременные, а также гинекологические больные, у которых обнаружены факторы риска возникновения тромбозов, должны состоять на учете в женской консультации как угрожаемые по кровотечениям и ТЭО. Под особым наблюдением должны находиться пациентки с врожденными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза. Желательно осуществлять наблюдение таких пациенток совместно с хирургом-флебологом и врачом-гемостазиологом.

Мероприятия по неспецифической профилактике ТЭО зависят от выявленного фактора риска.

**Рациональная организация труда и отдыха.** Всем пациенткам, с угрозой возникновения ТЭО необходима рациональная организация труда и отдыха. Не рекомендуется работа, связанная с длительным пребыванием в положении стоя или сидя, подъемом тяжестей, воздействием высокой температуры. На работе и дома им необходим периодический отдых с поднятыми под углом 15 – 20°С ногами (во время сна рекомендуем приподнимать ножной конец кровати выше уровня сердца).

Мероприятия по устранению малоподвижного образа жизни – борьба с гиподинамией. Хорошим профилактическим средством является дозированная физическая нагрузка. Она способствует повышению фибринолитической активности крови, антитромбогенной активности стенки сосудов, улучшению кровотока в сосудах нижних конечностей.

Разнообразные гимнастические упражнения пациенткам, с угрозой возникновения ТЭО следует выполнять строго в горизонтальном положении. В условиях эластической компрессии допускается занятие подвижными видами спорта (ходьба на лыжах, езда на велосипеде), однако оптимальные условия для венозного оттока и тренировки мышц нижних конечностей обеспечиваются плаванием.

Пациенткам полезны различные гигиенические мероприятия: ношение супинаторов при сопутствующем плоскостопии, дозированная ходьба, обмывание ног под душем, приподнятое положение ног во время сна.

**Диета.** Рациональное питание должно исключать потребление острой и соленой пищи, а также алкоголя. В питании больных с варикозной болезнью должна преобладать растительная пища, богатая витаминами, которые способствуют укреплению стенок сосудов, препятствуют образованию тромбов и регулируют процессы микроциркуляции. Кроме растительной пищи в рацион следует вводить нежирное мясо, рыбу, творог, яйца

и ограничивать употребление хлеба, картофеля, каш, макарон, несколько снизить количество воды (на 0,5 л) и соли (до 5 г/сут).

Для нормального функционирования сосудов крайне необходимы нормальные количества витаминов А, С, В<sub>6</sub>, Р и многих других.

**Витамин А (ретинол)** является жирорастворимым витамином. Он необходим для синтеза родопсина, роста костей и зубов, участвует в формировании эндотелия сосудов, при его недостатке сосуды утрачивают эластичность. При обследовании пациенток с угрозой возникновения ТЭО необходимо исключать признаки авитаминоза А. Признаками недостатка витамина А является дефицит родопсина, куриная слепота, задержка роста, кожные заболевания, повышенный риск и частые инфекционные заболевания. Рекомендуемая пищевая доза для женщин составляет 800 мкг/сут. Максимальное содержание провитамина А (преобразование его происходит в печени) обнаружено в желтых и зеленых овощах, яичном желтке, масле, молоке.

**Витамин С (аскорбиновая кислота)** является водорастворимым витамином. Основные его функции – это участие в синтезе коллагена, метаболизме белков, регуляции содержания холестерина в крови. Витамин С способствует также регенерации поврежденных артерий и вен. Симптомами авитаминоза являются следующие признаки: плохое заживление ран, цинга, активация свободнорадикального окисления (СРО) и пероксидного окисления липидов (ПОЛ), факторов, приводящих к повреждению сосудистого эндотелия и активации тромбообразования. Рекомендуемая пищевая доза составляет 60 мг/сут. Максимальное количество витамина С содержится в цитрусовых, помидорах, зеленых овощах.

**Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)** является водорастворимым витамином. Он участвует в метаболизме аминокислот и в частности снижает выработку гомоцистеина – вещества, ускоряющего образование атеросклеротических бляшек. Признаками дефицита витамина В<sub>6</sub> являются дерматит и задержка роста. Рекомендуемая пищевая доза для женщин составляет 1,6 мг/сут. Содержится в печени, свинине, телятине, дрожжах, свежей рыбе, капусте, винограде, изюме, арахисе, черносливе, бананах, ржаном хлебе.

**Группа витаминов Р (биофлавоноиды)** обладают способностью уменьшать проницаемость и ломкость капилляров. Преимущественно содержатся в цитрусовых, шиповнике, черной смородине, рябине, зеленом чае и кофе.

**Прием витаминов лучше всего осуществлять в виде свежих соков.** Преимущество следует отдавать следующим сокам и их свежим:

- морковный сок – оказывает благоприятное воздействие на все органы и системы организма, снимает воспалительные процессы, нормализует тканевое питание;
- морковно-шпинатовая смесь: морковь – 10, шпинат – 6 частей;
- морковно-шпинатовая смесь с сельдереем и петрушкой: морковь – 7, шпинат – 3, сельдерей – 4 и петрушка – 2 части;
- морковно-свекольная смесь с огурцом: морковь – 10, свекла – 3, огурец – 3 части;
- морковно-шпинатовая смесь с репой и кресс-салатом: морковь – 8, шпинат – 4, репа – 2, кресс-салат – 2 части.

Все соки и смеси готовятся непосредственно перед употреблением. В течение суток необходимо выпивать от 500 до 600 мл сока или смеси, кроме того, зелень можно употреблять в салатах, соусах, на бутербродах.

Все необходимые для больных варикозной болезнью витамины в нужных пропорциях содержатся в специально выпускаемых аптечных препаратах. Это эскузан, эсфлазид, эсцин, гель троксевазин (наружно).

Следует строго контролировать массу тела, поскольку ожирение ведет к прогрессированию заболевания. При ожирении следует рекомендовать диету с ограничением животных жиров, белков, сахара, а также продуктов, содержащих большое количество холестерина, и наоборот, советовать включать в рацион больше овощей и фруктов, богатых клетчаткой.

**Рациональное использование лекарственных средств.** При ведении беременности и родов следует также учитывать, что фактором риска возникновения ТЭО является гормональная терапия, предшествующая наступлению беременности или применяемая во время беременности в целях ее сохранения. Гормональные препараты повышают концентрацию в крови фибриногена, факторов VII и X, снижают концентрацию антитромбина III и антитромбогенную активность стенки сосудов. Риск развития ТЭО увеличивается еще больше, если проведение гормональной терапии сочетается с соблюдением постельного режима, т. е. с замедлением венозного кровотока.

Считаем необходимым рационально подходить к выбору гормональных препаратов, используемых для лечения угрозы аборта и преждевременных родов. При наличии у пациентки факторов риска возникновения ТЭО гормональную терапию следует сочетать с неспецифической профилактикой ТЭО и назначением профилактической антитромботической терапии.

Такого же отношения требуют к себе ряд сердечно-сосудистых, нейротропных и других препаратов, поскольку они влияют на свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов, фибринолиз. Лекарственные препараты могут как создавать повышенную склонность крови к свертыванию и тромбообразованию, так и индуцировать тромбоз на фоне тромботического состояния больного, протекающего бессимптомно.

Элементом неспецифической профилактики ТЭО у тромбоопасных пациенток является осторожное применение медикаментозной терапии, особенно препаратов, повышающих тромбогенный потенциал крови. Не следует злоупотреблять внутривенными введениями, так как внутрисосудистое введение концентрированных гиперосмотических растворов может привести к повреждению стенки сосудов как в результате травмирования иглой или катетером, так и вследствие химического повреждения интимы сосудов (О.В. Макаров и соавт., 1998).

Для предупреждения тромбозов при назначении лекарственных препаратов следует учитывать состояние организма больного и свойства вводимого препарата (учет его возможного тромбогенного действия).

**Санация хронических очагов инфекции.** Важную роль в профилактике ТЭО играет санация хронических очагов инфекции: кариозные зубы, хроническая инфекция окологлоточных миндалин, хронический синусит, хронический пиелонефрит и др. (Я.П. Сольский и соавт., 1979). Лечение хронических

очагов инфекции должно производиться до наступления беременности или в процессе подготовки к родам и оперативным вмешательствам.

**Исключение или максимальное снижение возможности эмоционального стресса.** Одним из факторов, вызывающих активацию системы гемостаза, является эмоциональный стресс. Чрезмерные переживания женщин о судьбе сохраняемой беременности, а также об исходе родов могут вызвать стрессовую реакцию, вследствие которой происходит внутрисосудистая активация системы гемостаза: внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, снижение антитромбогенной активности стенки сосудов, уменьшение активности антиоксидантной системы. Такие сдвиги в гемостатическом гомеостазе могут привести к тромбообразованию. В связи с этим очень важно найти контакт с больными, уметь внушить им уверенность в благоприятном исходе беременности, родов, а в случае необходимости (по показаниям) провести медикаментозную профилактику стресса для предупреждения внутрисосудистой активации системы гемостаза.

**Выбор оптимального метода обезболивания.** Общая анестезия и ее компоненты оказывают неблагоприятное воздействие на систему гемостаза при акушерских и гинекологических операциях, поскольку при этом значительно интенсифицируется внутрисосудистое свертывание крови. (Г.П. Пилипенко, 1987; В.И. Линников и соавт., 1998; А.М. Громова, О.М. Сиса, 2002).

**Одним из самых эффективных мероприятий профилактики ТЭО является сочетание спинальной или эпидуральной анестезии с введением НМГ.**

Перед выполнением регионального блока нужно оценить все "за" и "против", а также учесть все возможные альтернативы (Е.М. Шифман, 2002). Решение принимается только после тщательного сбора анамнеза, обследования больной, изучения результатов исследования системы гемостаза и проведения дополнительных методов обследования. Прежде всего, при сборе анамнеза необходимо выяснить, какие конкретно нарушения гемостаза были у самой беременной или гинекологической больной, а также их близких родственников (большие или повторяющиеся ТЭО или кровотечения). Особое внимание следует обратить на прием пациенткой лекарственных средств в последние две недели. Во время осмотра нужно тщательно осмотреть слизистые, состояние кожных покровов в местах инъекций.

При установке катетера в эпидуральное пространство риск возникновения ТЭО у рожениц на 10% выше, чем у гинекологических больных. Для уменьшения риска возникновения спинальных гематом в этих случаях необходимо соблюдение таких правил:

- предпочтение следует отдавать спинномозговой, а не эпидуральной анестезии, поскольку она производится более тонкими иглами;
- при выполнении эпидуральной или спинномозговой анестезии следует, по возможности, избегать катетеризации и производить однократную инъекцию препарата;
- все манипуляции следует производить в положении женщины на левом боку, что обеспечивает минимальное растяжение эпидуральных вен;



- для пункции следует выбирать срединный доступ, поскольку эпидуральные вены чаще располагаются латерально;
- необходимо ограничиться минимальным числом проколов, что само по себе снижает риск осложнений;
- катетер допускается вводить не более чем на 3 см;
- спинальную пункцию можно производить только через 10 – 12 ч после введения профилактической дозы НМГ и не ранее чем через 4 – 6 ч после введения НФГ;
- спинальный катетер удаляют за 2 ч до введения или через 10 – 12 ч после последнего введения НМГ;
- при травматической спинальной/эпидуральной пункции введение антикоагулянтов следует отложить;
- на фоне использования НМГ и регионарной анестезии необходимо соблюдать осторожность при применении нестероидных противовоспалительных средств (рекомендации FDA USA);
- при длительном установлении катетера из эпидурального пространства можно удалять только после нормализации параметров гемостаза.

Раннее послеоперационное восстановление активности пациентов и лечебная гимнастика имеют доказанную эффективность среди пациентов с низким и умеренным риском возникновения ТЭО (P.S. Wells et al., 1994). Многие авторы подчеркивают, что активные движения в постели, раннее вставание после родов или операции способствуют улучшению циркуляции крови и заметно снижают частоту ТЭО (С. Flans et al., 1968; В.П. Баскаков и соавт., 1977; О.Э. Каницева, 1971).

Кроме *общестимулирующей и дыхательной гимнастики* целесообразно каждые 40 – 60 мин выполнять движения в голеностопных, коленных и тазобедренных суставах, подтягивая пятки к ягодицам каждой ногой отдельно (по 30 движений того или иного типа). Полезны массаж икроножных мышц, гимнастика ("прогулка в постели", "велосипед").

В последние годы значительное клиническое распространение, особенно за рубежом, приобрели физические методы ускорения венозного кровотока, не требующие активного участия самой пациентки. Для улучшения венозного оттока и уменьшения застоя крови в венозной системе были предложены пассивная дорзофлексия стопы во время операции с помощью педали с мотором (V.C. Roberts et al., 1971; S. Sabri et al., 1971); *пассивные упражнения* для ног на автоматическом велосипеде или *переносная компрессия* голени при помощи надувного сапожка. Этот прибор обеспечивает внешнюю компрессию голени или голени и бедра. Оптимальным является создание давления 35 – 40 мм рт.ст. в течение 10 с с перерывом на 1 мин. Эффективность этого метода профилактики ТЭО продемонстрировано у большинства хирургических пациентов, даже среди больных с онкопатологией (G.P. Claggt et al., 1995). Предложена и эффективно используется *электростимуляция голени* во время и после оперативного вмешательства и электрическое стимулирование мышц нижних конечностей (A.V. Pollock, 1977; Г. Могош, 1979).

Кроме активизации работы "мышечной помпы" эти методы уменьшают депонирование крови в емкостных венозных сосудах, активизируют систему фибринолиза.

**Физиотерапевтическая профилактика ТЭО.** Физиотерапия широко используется в комплексной неспецифической профилактике ТЭО, консервативном лечении ХВН и лимфовенозной недостаточности. Предпочтение отдается переменному и вихревому магнитным полям, токам Бернара, лазеротерапии. Хороший терапевтический эффект может быть получен при использовании специальных аппаратов ("Лимфа-пресс", "Вено-пресс" и др.), реализующих принцип переменной компрессии нижних конечностей специальными пневматическими манжетами, постепенно раздуваемыми от стопы до верхней трети бедра (G.P. Clagttt et al., 1995). "Пневматические чулки" надевают на голени и используют во время и после операции (В.С. Савельев и соавт., 1976; Н.М. Рзаев, А.Р. Гасанов, 1989; R.D. Hull, G.E. Raskob, M.Gent et al., 1990). Эти процедуры существенно ускоряют венозный и лимфатический отток из нижних конечностей.

### **Компрессионная профилактика ТЭО**

Для улучшения венозного оттока и уменьшения застоя крови в венозной системе были также предложены пассивная дорзофлексия стопы во время операции с помощью педали с мотором (V.C. Roberts et. al., 1971; S.Sabri et al., 1971) и электрическое стимулирование мышц нижних конечностей (A.V. Pollick, 1977; Г.Могош, 1979).

Компрессионная терапия является патогенетически обоснованным и обязательным методом комплексного лечения острых и хронических заболеваний вен нижних конечностей и наиболее эффективным методом их профилактики. Это обусловлено тем, что наибольшая нагрузка на венозное русло нижних конечностей происходит при вертикальном положении и во время ходьбы, когда постоянно чередуется фаза расслабления с фазой сокращения мышц. Варикозная болезнь вен нижних конечностей во время беременности приводит к значительному увеличению застоя крови в нижних конечностях как при статической, так и при динамической нагрузке. Поэтому при варикозной болезни, хронической венозной недостаточности и тромбофлебите поверхностных вен для достижения лечебного эффекта необходимо использовать эластические бинты или медицинский компрессионный трикотаж.

При написании данного раздела пособия был использован богатый клинический материал проф. И.И. Сухарева и его коллег, изложенный в методических рекомендациях "Компресійне лікування захворювань вен нижніх кінцівок" (2001).

#### **Лечебные эффекты эластической компрессии:**

- компрессия подкожных вен, межмышечных венозных сплетений и перфорантных вен способствует уменьшению патологической венозной "емкости" сосудов нижних конечностей;
- уменьшение диаметра и венозной емкости вен приводит к улучшению функциональной способности клапанного аппарата, что создает условия для увеличения скорости венозного оттока по глубоким венам;

- повышение тканевого давления способствует обратному всасыванию тканевой жидкости в венозном и уменьшению ее фильтрации в артериальном колене капиллярного русла, что обуславливает уменьшение или же полный регресс отека;
- улучшение функции микроциркуляторного русла приводит к нормализации синтеза тканевого активатора плазминогена, что повышает фибринолитическую активность крови и способствует предотвращению тромботических осложнений и рассасыванию венозных тромбов.

Эластическая компрессия (при правильном ее выполнении) улучшает венозный отток от нижних конечностей в 3 – 5 раз, так как при этом создаются благоприятные условия для преимущественного оттока крови по глубоким венам. Результатом правильного выбора эластической компрессии, ее силы, длительности использования является нормализация функции мышечно-венозной помпы нижних конечностей, улучшение гемореологии и микроциркуляции. Именно эти механизмы способствуют исчезновению или уменьшению проявлений хронической венозной недостаточности. При этом исчезают ощущение тяжести в нижних конечностях, судороги в мышцах голени, значительно уменьшается или исчезает отек, создаются благоприятные гемодинамические условия для заживления трофических язв и ликвидации проявлений индуративного целлюлита, предупреждается формирование и распространение тромбоза глубоких и поверхностных вен.

Для достижения желаемого эффекта необходимо, чтобы давление, оказываемое бинтом или чулком, не превышало в области средней трети голени 18 мм рт.ст. Увеличение давления приводит к затруднению кровотока по глубоким венам за счет сдавления их мышцами (Е. Мише, 1983). В то же время следует учитывать, что недостаточное давление не приводит к шунтированию крови из поверхностной сети вен в глубокую вену. Неправильное бинтование, напротив, приводит к ухудшению оттока крови и венозному застою, что при активации системы гемостаза в послеродовом или послеоперационном периоде может сопровождаться образованием в сосудистом русле фибрина, его задержкой в застойных венах и локальным образованием кровяных сгустков.

**Показания для эластической компрессии.** Эластическая компрессия с профилактической или лечебной целью может назначаться на короткий и/или длительный промежуток времени.

*Эластическая компрессия на короткий промежуток времени:*

- варикозное расширение вен нижних конечностей при беременности;
- предупреждение хронической венозной недостаточности во время беременности;
- хирургическое лечение варикозной болезни;
- предоперационная подготовка больных с хронической венозной недостаточностью, направленная на улучшение трофики кожи, заживление язв, уменьшение проявлений лимфатической недостаточности;
- комплексное лечение острого тромбофлебита и тромбоза глубоких вен;
- профилактика развития острого тромбофлебита и тромбоза вен нижних конечностей после гинекологических операций, во время родов и в послеродовом периоде.

**Эластическая компрессия на длительное время:**

- посттромбофлебитический синдром;
- врожденные аномалии развития венозной системы нижних конечностей;
- хроническая лимфовенозная недостаточность при невозможности проведения хирургической коррекции.

**Противопоказания для эластической компрессии.** Абсолютных противопоказаний для эластической компрессии нет.

**Относительные противопоказания:**

- облитерирующие заболевания артерий при снижении систолического давления на задней большеберцовой артерии (не ниже 90 – 100 мм рт.ст.) или скорости кровообращения в мышцах голени на уровне 18,1 мл/100 г в минуту;
- наличие трофических язв и облитерирующих заболеваний сосудов;
- повышенная чувствительность кожи к эластической компрессии.

**Виды медицинских эластических бинтов.** Компрессионное лечение хронической венозной недостаточности осуществляется с помощью эластических бинтов. В зависимости от степени растяжимости они делятся на три класса:

- *короткий* – растяжимость бинта не более чем на 70% начальной длины;
- *средний* – растяжимость 70 – 140%;
- *длинный* – растяжимость 140% и больше.

Эти характеристики указаны на упаковке бинта. Техническая характеристика эластических бинтов учитывает такие параметры:

- *сжатие в состоянии покоя* – создание компрессии во время мышечной релаксации;
- *рабочее сжатие* – создание компрессии во время мышечных сокращений.

Показания для использования эластических бинтов разной степени растяжимости представлены в табл. 10.1.

*Таблица 10.1*

**Показания для использования эластических бинтов  
разной степени растяжимости**

Вид эластического бинта	Показания для использования
Короткий	Компрессионное лечение разных форм хронической венозной и лимфовенозной недостаточности в сочетании с беременностью или на фоне гинекологической патологии
Средний	Во время беременности или у гинекологических больных после катетерной или пункционной склеротерапии, при тромбофлебите и тромбозе глубоких вен
Длинный	Варикозная болезнь при беременности, родах и в послеродовом периоде, ранний послеоперационный период после венэктомии или гинекологических и акушерских операций, профилактика тромбоза глубоких вен у больных с длительным постельным режимом (пластические операции)

**Правила наложения эластического компрессионного бинта.** При наложении эластического компрессионного бинта следует учитывать распределение силы сжатия по поверхности конечности.

Сила сжатия определяется с помощью закона Лапласа:  $D = S / R$ , где  $D$  – создаваемая сила сжатия;  $S$  – сила растяжимости эластического бинта;  $R$  – радиус поверхности конечности. Для достижения лечебного эффекта распределение силы сжатия должно быть равномерным; физиологическое распределение давления на ткани, которое постепенно уменьшается в проксимальном направлении, возможно лишь при идеальной конической форме конечности. Реально на сегментах конечности с малым радиусом (край стопы, передняя поверхность голени) компрессия всегда выше, чем на сегментах с относительно плоскими ее участками и местами физиологических впадин (тыл стопы, подколенная ямка). Указанные анатомические особенности определяют необходимость моделировать конический профиль конечности с помощью специальных латексных или поролоновых прокладок и валиков. Только таким способом достигается лечебный эффект компрессии на участках с большим радиусом и профилактика гипертензивных пролежней и некрозов в зонах с малым радиусом.

Эластическое бинтование нижних конечностей беременные могут производить сами под контролем среднего медицинского персонала. Делают это, как правило, утром, не вставая с постели, и носят бинт в течение всего дня.

Компрессию следует применять на мышцах голени – “периферическом сердце”. Компрессия на бедре должна быть только у больных с острой венозной патологией.

**Техника наложения эластического компрессионного бинта:**

- для создания сопротивления мышцам голени бинт накладывают достаточно плотно;
- бинт накладывают при тыльном сгибании стопы, что дает возможность избежать образования складок бинта в области щиколоток, которые могут повреждать кожу во время движения;
- бинт начинают накладывать от проксимальных суставов пальцев стопы с захватом пятки в виде “гамака”. Компрессия должна постепенно уменьшаться от дистального к проксимальному отделу конечности;
- бинт следует раскручивать изнутри наружу и в непосредственной близости к коже;
- плоскость бинта должна прилегать к конечности, т.е. туры бинта следует накладывать в восходящем и нисходящем направлениях попеременно, что обеспечивает прочную фиксацию;
- каждый последующий тур бинта должен перекрывать предыдущий на 50 – 70%;
- для создания правильного конического профиля конечности целесообразно использовать латексные или поролоновые подушечки и валики;
- верхний тур эластического бинта должен быть на 5 – 10 см выше пораженного венозного сегмента.

При правильном наложении эластического бинта кожа кончиков пальцев в состоянии покоя должна приобрести незначительный синюшный оттенок. Во время движения она должна приобрести обычный цвет.

После наложения эластического бинта пациенту рекомендуют тренировочную ходьбу в течение 20 – 30 мин. В случае появления в это время болевого синдрома или других неприятных ощущений следует произвести коррекцию повязки.

**Основные методы наложения компрессионного биндажа.** Наибольшее распространение получили два метода наложения эластического бинта на голень.

1. **Метод Сигга.** Используют два бинта средней растяжимости шириной 8 и 10 см. Вначале накладывают 8-сантиметровый бинт. Его первый тур должен лечь непосредственно возле основания пальцев стопы. Последующие туры охватывают пятку, подщиколоточные ямки и нижнюю часть голени до перехода ахиллового сухожилия в мышцу. Второй, 10-сантиметровый, бинт накладывают от нижней трети голени до головки малоберцовой кости.

2. **Метод Фишера – Шнейдера** (двухслойная повязка). Используют два бинта шириной 10 см. Первым бинтом бинтуют конечность от основания пальцев стопы к подколенной ямке, вторым – в противоположном направлении, закрывая первый бинт.

При необходимости выполнения эластической компрессии бедра бинт необходимо наматывать в виде "восьмерки", что в значительной степени предупреждает сползание бинта, образование складок и перетяжек.

Лучше использовать специальные бинты с клейкой основой. Однако следует отметить, что существенным недостатком их применения является развитие дерматита, раздражение кожного покрова конечности.

**Недостатки эластических компрессионных бинтов:**

- необходимость специальных навыков при наложении эластических повязок;
- нарушения водного и температурного балансов кожи при длительном использовании, особенно многослойных бинтов;
- трудность в достижении необходимой компрессии на бедре;
- низкие эстетические характеристики и необходимость носить обувь большого размера.

Все вышеизложенное расширяет показания для использования медицинского компрессионного трикотажа.

**Медицинский компрессионный трикотаж** (гольфы, чулки, колготки) производится путем машинного вязания по бесшовной технологии. К его достоинствам следует отнести:

- состав – натуральные (хлопок, каучук) и синтетические волокна, имеющие медицинскую сертификацию;
- специальная пористая вязка, что обеспечивает благоприятные условия для сохранения водного и температурного балансов кожи;
- создание физиологического распределения давления, уменьшающегося в проксимальном направлении;
- учет анатомических особенностей конечности;
- широкий ассортимент (гольфы, чулки на поясе, колготки) с разнообразной степенью компрессии;
- высокие эстетические качества.

*В зависимости от степени компрессии и назначения медицинский трикотаж делится на:*

- *профилактический* – создает на уровне щиколотки давление не выше 18 мм рт.ст.;
- *лечебный* – в зависимости от компрессионного класса создает на уровне щиколотки давление от 18,5 до 60 мм рт.ст.

**Профилактический компрессионный трикотаж** обеспечивает давление на уровне 10 – 18 мм рт.ст. Чтобы отличить лечебные изделия от профилактических, последние маркируются в ДЕНах. ДЕН – это техническая характеристика плотности изделия, которая зависит от количества эластических волокон. Четкой корреляции между величиной ДЕН и степенью компрессии нет. Единственным отличием профилактического изделия от обычных декоративных является физиологическое распределение давления по всей длине конечности. В связи с этим основными показаниями для использования профилактического трикотажа является предупреждение проявлений венозной недостаточности в группах риска: во время беременности, при малоподвижном образе жизни, длительном пребывании в стоячем или сидячем положении, приеме эстрогенных препаратов, наследственной предрасположенности к развитию хронической венозной недостаточности, значительных колебаниях массы тела.

**Лечебные изделия из синтетического волокна** почти не отличаются от обычного трикотажа. Между тем, сложная технология окрашивания и более тонкая фактура делает их менее прочными по сравнению с аналогами, изготовленными из натурального волокна. Их использование ограничено при трофических расстройствах кожи, варикозной экземе, аллергии и в жаркую погоду.

Для улучшения венозного оттока и уменьшения застойных явлений как с профилактической, так и с лечебной целью рекомендуется ношение хорошо подобранных эластичных чулок или трико. Однако технологическим недостатком прорезиненных медицинских чулок является чрезмерное давление в области окончания чулка (“турникетный эффект”), что ещё в большей степени затрудняет отток крови по поверхностным венам.

**Существенное значение имеет материал, из которого изготовлен медицинский трикотаж.** При трофических расстройствах, варикозной экземе, склонности к аллергии, повышенной потливости кожи необходимо использовать изделия из натурального хлопка или каучука. Последние можно использовать в сочетании с лечебными мазями и гелями.

В случае консервативного лечения или проведения паллиативной операции Троянова – Тренделенбурга эластическая компрессия обеспечивает частичную облитерацию поврежденных вен, предупреждает рецидив тромбоза и должна продолжаться до того времени, пока не будет проведена радикальная операция.

При развитии хронической венозной недостаточности в результате посттромбофлебитического синдрома возникает необходимость пожизненного использования эластической компрессии.

**Принципы подбора компрессионного трикотажа:**

- верхний край изделия должен перекрывать пораженный венозный сегмент;
- следует учитывать индивидуальные размеры до появления отека конечности;
- для подбора гольфов измеряют две окружности голени и ее длину;
- для подбора колготок требуется снятие 6 – 7 мерок;
- при варикозном расширении подкожных вен с преимуществом перфорантной недостаточности голени необходимо назначить гольфы;
- при посттромбофлебитической болезни с локализацией в подвздошно-бедренном венозном сегменте нужно использовать чулки на поясе до верхней трети бедра;
- в стадии компенсации необходимо использовать медицинский трикотаж II компрессионного класса;
- в стадии декомпенсации используется медицинский трикотаж III компрессионного класса.

Лечебный компрессионный трикотаж подбирают с учетом характера патологии и обязательным учетом стадии венозной недостаточности. Сказанное подтверждают результаты проведенных И.И. Сухаревым и соавт. (2001), исследований с определением функциональной флебодетиметрии (ФФДМ) и функциональной флеботонометрии (ФФТМ) у пациентов с варикозной болезнью при разных стадиях венозной недостаточности (табл. 10.2).

Таблица 10.2

**Показатели ФФДМ и ФФТМ у больных с варикозным расширением вен нижних конечностей в стадии компенсации и декомпенсации**  
(И.И. Сухарев та співав., 2001)

Функциональные пробы	Стадия компенсации		Стадия декомпенсации	
	ФФДМ, мл/мин	ФФТМ, кПа	ФФДМ, мл/мин	ФФТМ, кПа
Кровообращение в поверхностных венах сохранено				
Вертикальная статическая нагрузка	15,3 ± 1,2	11,3 ± 0,2	34,5 ± 1,2	12,0 ± 0,2
Проба Вальсальвы	18,5 ± 1,2	12,9 ± 0,3	37,3 ± 1,7	14,6 ± 0,4
Маршевая проба	8,4 ± 0,8	7,7 ± 0,2	29,3 ± 1,5	8,8 ± 0,3
Кровообращение в поверхностных венах отсутствует	Степень компрессии, мм рт.ст.			
	25,1 – 32,1		36,4 – 46,5	
Вертикальная статическая нагрузка	8,9 ± 0,7	11,5 ± 0,3	29,2 ± 1,0	12,8 ± 0,3
Проба Вальсальвы	12,9 ± 0,9	13,4 ± 0,3	25,9 ± 1,6	15,1 ± 0,4
Маршевая проба	4,2 ± 0,4	9,6 ± 0,3	20,1 ± 1,5	9,9 ± 0,4

Доказано, что для создания оптимальной компрессии для прекращения кровообращения в поверхностных и перфорантных венах в стадии компен-



сации необходимо использовать медицинский трикотаж II компрессионного класса, а в стадии декомпенсации – III класса (I.I. Сухарев та співавт., 2001).

Классификация лечебного компрессионного трикотажа и показания для его использования приведены в табл. 10.3.

Таблица 10.3

**Рекомендуемое компрессионное давление в зависимости от формы и степени тяжести венозной недостаточности**

(А.И. Кириенко и соавт., 1998)

Компрессионный класс Сжатие, мм рт.ст.	Показания для использования
I 18,4 – 21,2	Синдром “тяжелых ног”. Начальные поражения подкожных вен (ретикулярный варикоз, телеангиоэктазии)
II 25,1 – 32,1	Варикозная болезнь в стадии компенсации. Варикозная болезнь беременных. Состояние после склеротерапии, сафенэктомии. Профилактика тромбоза глубоких вен в группе риска. Острый тромбофлебит
III 36,4 – 46,5	Варикозная болезнь, стадия декомпенсации. Посттромбофлебитическая болезнь, стадия декомпенсации. Лимфовенозная недостаточность
IV Больше 50	Вторичная лимфедема. Врожденная аномалия венозной системы

Основные достоинства и недостатки, а также сравнительная характеристика эластичных бинтов и медицинского компрессионного трикотажа представлены в табл. 10.4. Приведенная в таблице информация не нуждается в дополнительном обсуждении.

Таблица 10.4

**Сравнительная характеристика эластических бинтов и компрессионного медицинского трикотажа**

Эластические бинты	Компрессионный трикотаж
1	2
Широкие возможности создания лечебного давления, которое определяется техникой бинтования	Степень и режим распределения давления создается во время изготовления
Необходимость участия медицинского персонала при наложении бинта или обучение этому пациента	Участие врача ограничено подбором степени компрессии и вида изделия
Могут быть эффективно использованы при трофических язвах голени, остром индуративном целлюлите и других осложнениях ХВН	Противопоказан при трофических язвах и остром воспалении мягких тканей
Трудности в обеспечении лечебной компрессии бедра	Эффективная компрессия бедра
Применяется при нестандартной форме конечности (слоновость, врожденная деформация)	При нестандартной форме конечности возможно индивидуальное изготовление

1	2
Могут быть использованы в сочетании с мазями и гелями	С мазями и гелями могут быть использованы только изделия из натуральных волокон
Быстрое изнашивание бинта, связанное с его недостаточной устойчивостью к стирке	Более устойчив к стирке и она необходима для сохранения степени компрессии
Необходимость частой замены (после 2 – 3-разовой стирки)	Гарантия сохранения компрессии на протяжении 6 мес
Возможны нарушения водного и температурного баланса кожи (проблематичное использование в теплое время года)	Пористая вязка обеспечивает нормальный температурный и водный баланс в любое время года
Низкие эстетические качества	Высокие эстетические качества

### Водолечение в профилактике ТЭО

Водолечение является эффективным средством неспецифической профилактики ТЭО как во время беременности, так и у гинекологических больных. Хорошими профилактическими мероприятиями являются:

- утреннее обмывание ног водой температурой около 20°C;
- влажное обертывание ног на ночь – влажные хлопчатобумажные, а сверху сухие шерстяные носки.

#### *При наличии варикозной болезни показаны:*

- *общее воздействие водой на организм* – обмывание всего тела прохладной или теплой водой с последующим растиранием и массажем кожи махровым полотенцем;
- *сидячие ванны* – три раза в неделю в течение 2 – 3 мин принимать при температуре воды 25 – 30°C. Процедура сопровождается массажем области живота;
- *контрастный ножной душ* – распарить ноги, а затем поочередно, начиная с правой ноги, облить их прохладной водой под сильным напором. Вода должна литься по передней поверхности ноги от стопы до колена и обратно, а затем от стопы до паха и обратно;
- *контрастные ножные ванны* – проводятся обязательно в такой последовательности: теплая вода (40°C) в течение 30 с, прохладная вода – от 20°C и ниже в течение 10 с;
- *контрастные ножные ванны с чесноком* – головку чеснока раздавить, переложить в тканевый мешочек и кипятить в течение 5 мин в 2 л воды. Остудив отвар, вылить в две ванны – холодную и теплую. Поочередно в течение 20 мин опускать ноги в теплую ванну на 2 мин, в холодную – на 30 с. Эту ванну используют 1 раз в неделю;
- *ножные ванны из лекарственных растений* – показаны для профилактики трофических нарушений кожи. Рекомендуются периодически (3 – 4 раза в год по 1,5 – 2 мес, с кратностью процедур 2 – 3 раза в неделю) использовать местно следующие комбинации растений:

- 1) трава сушеницы, листья березы, цветки ромашки;
- 2) кора ивы белой, кора дуба, листья березы;
- 3) кора ивы белой, трава (с цветками) клевера лугового или ползучего;
- 4) соплодия хмеля, цветки ромашки, молодые побеги сосны;
- 5) соплодия хмеля, листья лещины, листья березы;
- 6) трава сушеницы, кора ивы, цветки клевера.

Для приготовления настоя 150 – 200 г сырья заливают 2 л кипятка, варят на водяной бане или слабом огне 3 мин, настаивают в тепле 1 ч. Настой разбавляют 1 л теплой воды, доводят температуру ванны до 25 – 38°C. Продолжительность ножной ванны – 25 – 30 мин. После ванны проводят легкий массаж ног движениями от стопы к бедру и на 30 – 40 мин приподнимают конечности для улучшения оттока крови;

• *скипидарные ванны* – 30 – 40 г приготовленного раствора скипидара на ванну. Температура воды – 25 – 38°C, длительность приема ванны – 10 – 15 мин, на курс лечения 15 – 25 процедур. Способы приготовления растворов скипидара:

- 1) в кипящую воду добавляют 0,75 мл салициловой кислоты, 30 г натертого детского мыла и 500 мл скипидара;
- 2) в разогретое на водяной бане касторовое масло (300 мл) добавляют 40 г едкого натра (щелочь), 220 г олеиновой кислоты и 750 мл скипидара;

• *шалфейные ванны* – 300 г шалфейного экстракта на ванну. Температура воды – 36 – 37°C, длительность приема ванны – 10 – 15 мин 2 раза в неделю, на курс лечения – 15 – 25 процедур;

• *соляные ванны* – соль помещают в мешочек и кладут под сильную струю воды. Температура воды – 36 – 37°C, длительность приема ванны – 10 – 15 мин через день, на курс лечения – 10 – 15 процедур. Ванна противопоказана при отсутствии острых проявлений болезни;

• *влажные обертывания голеней на ночь.*

*Противопоказаниями к общим и местным водным процедурам являются:*

- сердечная патология;
- пиелонефрит;
- хронический гепатит и цирроз печени;
- активный тромбофлебит, выраженные трофические изменения кожи и трофические язвы.

**Сауна противопоказана при посттромбофлебитической болезни и остром тромбофлебите с венозной недостаточностью** (М. Матей, 1985).

**Лечение глиной.** Глина обладает сильными адсорбционными свойствами и является высокоэффективным средством в лечении варикозного расширения. Для лечения варикозного расширения вен используют голубую глину. Лечение проводят аппликациями. На участки кожи с варикозно расширенными венами укладывают глину (толщина слоя 1,5 – 2 см), сверху конечность укутывают махровым полотенцем и шерстяным шарфом.

Длительность процедуры – 2 ч. Сеансы глинолечения проводят ежедневно до получения положительного эффекта.

После наступления заметного улучшения (как правило, после ежедневных аппликаций в течение 1 – 1,5 мес) глинолечение продолжают в виде обертываний нижних конечностей мокрым полотенцем, пропитанным водным глинистым раствором, ежедневно в течение получаса.

**Медолечение.** Мед обладает уникальной способностью сохранять все витамины и минеральные вещества практически без потерь. Он содержит легко усваиваемые организмом глюкозу и фруктозу. Мед улучшает микроциркуляцию и улучшает трофику тканей. Ежедневно в течение 2 месяцев следует принимать по 2 чайные ложки меда перед приемом пищи.

Можно приготовить так называемую "индийскую смесь", состоящую из перемолотых грецких орехов (витамин В), кураги (калий и магний), чернослива (витамин В), тертой лимонной цедры (витамин С), изюма и меда в свободной пропорции. Принимают эту смесь ежедневно после еды в течение месяца. Второй курс целесообразно провести после месячного перерыва.

Хороший результат дает также добавление меда в морковный или в смешанные соки. Приведем несколько рецептов:

- в свекольный сок, смешанный с таким же количеством сока моркови, добавить сок одного лимона и стакан жидкого меда. Пить по столовой ложке 3 раза в день;
- нарезать по 0,5 кг свежей петрушки и корня сельдерея, добавить 1 кг меда и 1 л воды, вскипятить. Приготовленную смесь настаивают 3 дня. Принимать по 3 столовые ложки перед едой.

### **Гирудотерапия**

Гирудотерапия может быть использована *только для профилактики и лечения варикозной болезни вне беременности.*

Слюна пиявок содержит большое количество биологически активных веществ, оказывающих целебное воздействие на человеческий организм. К наиболее важным из них относятся:

- гирудин – ингибитор тромбина;
- бделлины – ингибиторы трипсина и плазмина;
- эглины – ингибиторы альфа-химотрипсина, химозина и протеолитических ферментов полиморфноядерных лейкоцитов (эластазы и катепсина G);
- ингибиторы фактора Ха и калликреина плазмы крови.

Кроме того, в слюне пиявок содержатся высокоспецифичные ферменты гиалуронидаза, дестабилаза, апираза, коллагеназа, триглицеридаза, холестерин-эстераза и гистаминоподобные вещества.

*Эффекты, оказываемые слюнным секретом пиявок на человеческий организм:*

- антикоагуляционный;
- улучшает реологию крови;
- противовоспалительный;
- бактериостатический;

- болеутоляющий;
- ранозаживляющий;
- неспецифическая модуляция иммунитета – повышение фагоцитарной активности нейтрофилов крови;
- возбуждает определенные рефлексогенные зоны на теле человека.

*Показания к гирудотерапии:*

- в начальных стадиях варикозной болезни для устранения тяжести в ногах, отеков, парестезий, судорог;
- тромбофлебит и трофические язвы.

*Противопоказания к гирудотерапии:*

- беременность;
- заболевания крови со снижением ее свертываемости (гемофилия);
- анемия;
- общее истощение организма;
- гипотония;
- преклонный возраст;
- индивидуальная непереносимость.

*Осложнения гирудотерапии:*

- аллергические реакции – покраснение, крапивница, отек Квинке;
- инфицирование ранки после терапии;
- кровотечение из ранки;
- внутрикожные или подкожные кровоизлияния.

Вопрос о необходимости применения пиявок следует решать с квалифицированным специапистом – гирудотерапевтом. Это связано с особыми условиями хранения пиявок, их подготовкой к постановке и самой постановкой при варикозной болезни, особенностями ухода за ранками после гирудотерапии.

### Гомеопатическая профилактика ТЭО

Гомеопатическая терапия вне и при наличии беременности на фоне варикозной болезни направлена на стабилизацию процесса и уменьшение степени варикоза. Эффективность гомеопатического лечения значительно возрастает при ее использовании в комплексной терапии варикозной болезни. В то же время возможна эффективная монотерапия варикоза гомеопатическими препаратами. При этом излечение в неосложненных случаях наступает быстрее, в осложненных случаях необходимо несколько месяцев для достижения высокого эффекта: заживление ран, исчезновение отеков, рассасывание тромбов. Гомеопатическое лечение в обязательном порядке нужно сочетать со специальной диетой, ограничением употребления алкоголя, эластической компрессией нижних конечностей, динамическими нагрузками (бег, плавание, велосипед, спортивная ходьба и др.). Исключают или, по возможности, максимально ограничивают статические и псевдинамические нагрузки: малоподвижная (сидячая) или связанная с длительным нахождением на ногах работа, виды спорта с

большой нагрузкой на нижние конечности (футбол, теннис, тяжелая атлетика, шейпинг, аэробика).

Для гомеопатического лечения варикозной болезни применяют следующие препараты:

*Acidum fluoricum* (фтористая кислота) – применяется при хроническом (“застарелом”) варикозном расширении вен нижних конечностей в 6 и 12 разведениях. Кроме этого препарата во время беременности используют *Calcium fluoricum* (фтористую известь). Назначается пациенткам, для которых характерны расширенная венозная сеть на груди, неправильный рост и кариес зубов и расширение вен нижних конечностей. Он особенно показан при выраженном утолщении вен и значительном выступании венозных узлов с вялостью и отечностью окружающей кожи.

*Amica* – дополнительное средство, сочетающееся с гамamelисом, ликоподиумом и пульсатиллой, назначается для повышения тонуса сосудистой стенки, особенно показано при варикозном расширении вен наружных половых органов и влагалища. Применяется внутрь и местно в виде тинктуры.

*Calcium carbonicum* – применяется в послеродовом периоде в качестве дополнительного средства как препарат выбора.

*Carbo vegetabilis* – при варикозном расширении вен наружных половых органов и нижних конечностей с узлами и склонностью к изъязвлению.

*Hamamelis* – главное гомеопатическое средство при варикозном расширении вен нижних конечностей и при расширенных венах прямой кишки с застоями венозной крови и геморроидальными узлами. Может применяться и местно в виде мази.

*Licopodium* – назначается при варикозном расширении вен нижних конечностей, особенно правой, и варикозных узлах в области наружных половых органов у беременных, страдающих метеоризмом и запорами, у которых все боли носят преимущественно жгучий характер.

*Nux vomica* – показан при сочетании варикозного расширения вен с геморроем, метеоризмом и запорами, но в отличие от ликоподиума, для которого характерны атонический характер запоров и ухудшение состояния в период от 16 до 20 ч, нукс вомика назначается вспльчивым, раздражительным женщинам, чувствующим себя хуже по утрам, запоры у которых носят спастический характер с частыми, болезненными и неэффективными позывами на стул.

*Pulsatilla* – эффективна при флебите нижних конечностей в послеродовом периоде, чередуется с приемом арники у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

В.А. Линде (1997) при лечении варикозного расширения вен у беременных использует следующую схему: чередование приемов гамамелиса и пульсатиллы и редкие приемы (чаще один раз в день) арники в сочетании с местным применением (при варикозном расширении вен нижних конечностей) гамамелиса и/или арники. Остальные препараты автор добавляет при неэффективности указанной терапии, как правило, уже в послеродовом периоде.

## *Специфическая профилактика тромбозов*

Гомеопатическая терапия варикозной болезни может проводиться гомеопатическими композициями. Примером такой терапии может быть применение Иов-венума.

*Иов-венум* – гомеопатическая композиция, состоящая из гамамелиса виргинского, арники горной, серы и яда змеи Бушмейстер. Композиция выпускается во флаконах-капельницах по 25 мл.

Используют гомеопатическую композицию в комплексном лечении варикозной болезни, тромбозов, язв голени. Принимать следует во внутрь по 8 – 10 капель в четверти стакана воды, 1 раз в день за полчаса до еды в течение 4 дней. Затем сделать перерыв 3 дня. В случае обострения заболевания необходим перерыв 7 дней. Курс лечения – 4 – 6 мес.

### **Хирургическая профилактика ТЭО**

К хирургической (перевязка, удаление вен) профилактике ТЭО во время беременности относятся с осторожностью. Это связано с тем, что результаты операции лучше, если она производится вне беременности, а изменения вен, выраженные во время беременности, могут значительно уменьшиться или исчезнуть после ее окончания. Вопрос об операции может ставиться только в случаях выраженного прогрессирования предшествовавшего беременности варикоза нижних конечностей. При этом следует учитывать риск послеоперационного венозного тромбоза.

Склеротерапия проводится в сроках не позднее 34-й недели Беременности, только в специализированном хирургическом стационаре и после тщательной проверки функционального состояния глубоких вен конечностей. Склеротерапия вен вульвы не производится, поскольку изменения исчезают вскоре после родов.

## **10.2. Специфическая профилактика тромбозов**

*Специфическая профилактика тромбозов* включает в себя мероприятия, направленные на восстановление и нормализацию процессов свертывания крови, функциональных антитромбогенных свойств стенки сосудов, а также на устранение факторов, способных вызвать перечисленные отклонения.

В целях специфической профилактики тромбозов целесообразно назначение следующих групп лекарственных препаратов, которые различаются по механизму воздействия на отдельные звенья системы гемостаза:

- препараты, препятствующие образованию фибрина, – антикоагулянты прямого и непрямого действия;
- лекарственные средства, ингибирующие агрегацию тромбоцитов, – дезагреганты;
- вещества, восстанавливающие антитромбогенную активность стенки сосудов, – ангиопротекторы (О.В. Макаров и соавт., 1998).

### Антикоагулянты

Все антикоагулянты по механизму действия, скорости наступления и продолжительности эффекта разделяют на антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Прежде чем назначить антикоагулянтную терапию, следует исключить наличие противопоказаний для их использования. (И.М. Шехтман и Г.М. Бурдули, 2002). К противопоказаниям предлагают относить такие состояния и условия:

- 1) геморрагический диатез;
- 2) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 3) распадающиеся опухоли с кровотечением;
- 4) тяжелые заболевания печени;
- 5) почечная недостаточность;
- 6) подострый эндокардит;
- 7) беременность (непрямые антикоагулянты, поскольку они проникают через плаценту, гепарин со II триместра);
- 8) злокачественная гипертензия;
- 9) открытая форма туберкулеза и бронхоэктатическая болезнь с кровотечением;
- 10) при невозможности проведения контроля за системой гемостаза.

**Антикоагулянты прямого действия.** К антикоагулянтам прямого действия относят гепарин, гирудин, а также гирудиноиды. **Гепарин** представляет собой анионный полисахарид, молекулярная масса которого колеблется от 2000 до 40 000 Да. Гепарин занимает особое место в акушерской практике, поскольку обладает немедленным антикоагулянтным эффектом, существованием антидота, легкостью управления дозой, отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов.

Как известно (В.Н. Серов, А.Д. Макацария, 1987; G.M. Savelieva et al., 1995), основные эффекты НФГ – антитромбиновый и антитромбопластинный. В основе этих эффектов лежит взаимодействие комплекса гепарин – АТ-III с тромбином и комплекса гепарин – АТ-III с рядом факторов свертывания (Ха, XIIa, XIa, IXa). Для ингибирования тромбина необходимы как минимум 18 остатков сахаридов в молекуле гепарина, что возможно при молекулярной массе не менее 5400 Да. Соотношение анти-IIa- и анти-Xa-активности у НФГ составляет 1 : 1 (А.Д. Макацария, 1994; Г.М. Савельева и соавт., 1991).

Во время беременности профилактически назначают гепарин по 5000 ЕД 2 – 3 раза в сутки подкожно. Курс профилактики продолжается 14 – 21 день и отменяется с началом родовой деятельности или за 12 ч до операции кесарева сечения. Возобновить гепаринопрофилактику следует через 8 – 12 ч после родоразрешения. Вводят по 10 000 – 15 000 ЕД гепарина в первые 2 – 3 сутки и 15 000 – 20 000 ЕД в дальнейшем в течение 7 – 10 дней в сочетании с одним или несколькими антиагрегантами.

Если беременная, относящаяся к группе риска по возникновению ТЭО, не получала гепарин накануне родов, ей необходимо назначить первую



дозу в первом периоде родов, примерно за 2 – 4 ч до ожидаемого рождения плода, так как роды сами по себе являются дополнительным фактором риска, нередко приводящим к активизации внутрисосудистого образования. В случае оперативного родоразрешения первую дозу гепарина вводят за 2 ч до кесарева сечения. Длительность гепаринопрофилактики составляет в среднем 7 сут (от 5 до 10 сут, в зависимости от степени риска).

Вследствие гетерогенности структуры НФГ имеет биодоступность лишь 30%, так как связывается с множеством белков, клеток (макрофаги, клетки эндотелия и др.). Кроме того, НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор IV), образуя комплекс гепарин – фактор IV. Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу (наиболее опасная форма тромбоза). На этом основании подсчет количества тромбоцитов во время лечения гепарином должен производиться каждые 2 дня. В случае развития тромбоцитопении на фоне лечения гепарином и необходимости продолжения лечения прямыми антикоагулянтами его следует заменить на НМГ или гепариноиды (Д.О. Вибэрс и соавт., 1999).

Одним из нежелательных эффектов гепарина является истощение АТ-III при длительном его применении в больших дозах, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту.

Одним из основных недостатков использования НФГ – это сложность в определении эффективной терапевтической дозы. В большинстве случаев для получения оптимального терапевтического эффекта необходимо назначение значительно больших доз, чем обычно используемые в клинике (Blaisdell F.W., 1966). В этом случае колебания концентрации гепарина, особенно ее уменьшение ниже терапевтической дозы, сопровождается большим риском ТЭО. В связи с этим считаем необходимым более подробно остановиться на методике подбора индивидуальной дозы НФГ.

**Методика подбора индивидуальной дозы НФГ.** Индивидуальную необходимую дозу введения гепарина можно рассчитать, используя метод В.В. Дмитриева и соавт. (1981).

**Принцип.** Индивидуальную дозу гепарина подбирают по удлинению каолин-кефалинового времени, т.е. по АЧТВ.

**Методика выполнения.** Внутривенно вводят пробную дозу гепарина, которая определяется исследуемым путём. После одноразового внутривенного введения гепарина в такой дозе не должно возникать геморрагических проявлений, обусловленных передозировкой, и должна снижаться скорость коагуляции и удлиняться время свёртывания крови.

При одноразовом введении пробной дозы гепарина в крови должна создаться концентрация, превышающая 0,15 ЕД/мл (геморрагии возникают при концентрации гепарина более 0,6 ЕД/мл крови). Так как объём циркулирующей крови равен 50 мл/кг массы тела, то одноразовая пробная доза гепарина составляет 70 мл/кг массы тела.

После введенной внутривенно пробной дозы гепарина определяют АЧТВ. По АЧТВ через 15 мин после введения можно установить индивидуальную способность организма к элиминации гепарина в течение 15 мин.

Определение АЧТВ через 3 мин и 15 мин после введенной пробной дозы обусловлено поддержкой именно в этом интервале постоянной индивидуальной чувствительности больного к гепарину.

Суточную дозу гепарина (СДГ) рассчитывают по формуле:

$$\text{СДГ} = \frac{D_0 T (T_0 - T_1) \cdot 96}{T_0 T_0}$$

где СДГ – суточная доза гепарина;

$D_0$  – пробная доза гепарина, которая рассчитывается из количества 70 ЕД/кг массы;

$T$  – заданный терапевтический показатель АЧТВ;

$T_0$  – АЧТВ через 3 мин после введения пробной дозы;

$T_1$  – АЧТВ через 15 мин после введения гепарина;

96 – число интервалов времени по 15 мин в течение суток, т.е. времени выведения гепарина из организма.

Необходимо также рассчитывать нагрузочную дозу гепарина, которая выводится, чтобы однократно достичь заданного терапевтического эффекта, уровня гипокоагуляции ( $T$ ) – 80 с.

Нагрузочную дозу гепарина ( $D_n$ ) рассчитывают по формуле:

$$D_n = \frac{T D_0}{T_0}$$

где  $T$  – заданный терапевтический показатель АЧТВ;

$D_0$  – пробная доза гепарина, которую рассчитывают из количества 70 ЕД/кг массы;

$T_0$  – величина АЧТВ через 3 мин после введения пробной дозы гепарина.

Гипокоагуляцию контролируют каждые 15 мин в течение первого часа, а потом через каждый час определяют АЧТВ и время свёртывания по Ли-Уайту, которые должны увеличиваться в 1,5 – 2,5 раза.

Снижение АЧТВ через сутки после начала инфузии до 70 с и менее или увеличение до 90 с и более по сравнению с заданным свидетельствует об изменении индивидуальной чувствительности и способности организма к его выведению. При уменьшении АЧТВ следует добавить гепарин, а при увеличении – уменьшить его выведение. Благодаря расчету индивидуальной дозы гепарина этим способом можно поддерживать гипокоагуляцию на соответствующем уровне.

Контроль за антикоагулянтным действием высоких доз гепарина можно осуществлять также по уровню гепарина в крови, который определяется хромогенными методами. Более простым и доступным является определение концентрации с помощью АКТ. Необходимо придерживаться концентрации 0,4 – 0,6 ЕД/мл при болюсном введении.

М.В. Кинах, В.В. Михайлович (2000) предлагают дифференцировать гипергепаринизацию и определять концентрации эндогенного гепарина в крови с помощью **аутокоагуляционного теста**.

*Принцип.* Антикоагулянтное действие гепарина оценивается в условиях стандартизированной контактной и фосфолипидной активации по изменению МА аутокоагулограммы.

*Реактивы:*

- 1) 3,8% раствор цитрата натрия;
- 2) 0,277% раствор хлорида натрия;
- 3) свежеприготовленный 0,1% раствор протамина-сульфата на 0,9% физиологическом растворе.

*Ход исследования.* Кровь берут из вены в количестве 4,5 мл и стабилизируют 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. По 2 мл крови переносят в две центрифужные пробирки. Во вторую пробирку с 2 мл крови добавляют 0,1 мл 0,1% раствора протамина-сульфата. После перемешивания из этих пробирок отбирают в две пробирки по 0,1 мл крови для приготовления гемолизат-кальциевой смеси (ГКС). Оставшуюся кровь в основных пробирках центрифугируют в течение 5 мин при 1500 об/мин. Из каждой берут по 0,1 мл плазмы в отдельные пробирки и ставят на водяную баню при 37°C.

*Приготовление ГКС.* В каждую из пробирок, куда вносили 0,1 мл крови, добавляют по 0,2 мл 0,277% раствора  $\text{CaCl}_2$  и сразу включают секундомер. Пробирки ставят на водяную баню (37°C). Через 10 мин инкубации по 0,1 мл ГКС разными пипетками добавляют в пробирки с соответствующими образцами плазмы. Сразу включают секундомер и определяют время свёртывания в обеих пробирках.

*Оценка результатов.* Свёртывание в первой пробирке (без протамина-сульфата) проходит за 8 – 10 с. При добавлении к нормальной крови протамина-сульфата это время сокращается на 1 – 2 с при гипергепаринизации время свёртывания в первой пробирке удлиняется пропорционально концентрации гепарина. Во второй пробирке протамин-сульфат нейтрализует гепарин и нормализует время свёртывания.

*Примечания.* Дозу протамина-сульфата, которую добавляют к крови, подбирают так, чтобы она нейтрализовала 5 единиц гепарина, не нарушая при этом начальной фазы свёртывания. В случае, если эта доза протамина-сульфата удлиняет время свёртывания, дозу следует уменьшить в два раза.

О содержании в крови гепарина делают вывод на основании теста в контроле и пробирке, где проведено нейтрализацию гепарина протамина-сульфатом.

При помощи данных, приведенных в табл. 10.5 находят концентрацию гепарина в единицах активности на миллилитр крови.

**Определение концентрации гепарина по его  
антикоагулянтной активности**

Время свёртывания, с	Концентрация гепарина, ЕД/мл	Время свёртывания, с	Концентрация гепарина, ЕД/мл	Время свёртывания, с	Концентрация гепарина, ЕД/мл
1	2	3	4	5	6
20	0,30	60	2,40	100	3,844
21	0,35	61	2,455	101	3,862
22	0,40	62	2,51	102	3,879
23	0,45	63	2,565	103	4,086
24	0,50	64	2,62	104	3,913
25	0,55	65	2,675	105	3,93
26	0,60	66	2,73	106	3,984
27	0,65	67	2,785	107	3,965
28	0,70	68	2,84	108	3,982
29	0,75	69	2,895	109	4,00
30	0,80	70	2,95	110	4,017
31	0,85	71	3,005	111	4,034
32	0,90	72	3,006	112	4,052
33	0,95	73	3,115	113	4,069
34	1,00	74	3,17	114	40,86
35	1,05	75	3,225	115	4,103
36	1,10	76	3,28	116	4,12
37	1,15	77	3,335	117	4,134
38	1,18	78	3,39	118	4,154
39	1,20	79	3,445	119	4,171
40	1,25	80	3,50	120	4,188
41	1,30	81	3,517	121	4,205
42	1,35	82	3,534	122	4,222
43	1,40	83	3,551	123	4,239
44	1,45	84	3,568	124	4,256
45	1,50	85	3,585	125	4,27
46	1,55	86	3,602	126	4,29
47	1,60	87	3,62	127	4,30
48	1,65	88	3,638	128	4,32
49	1,70	89	3,655	129	4,34
50	1,75	90	3,672	130	4,35
51	1,80	91	3,689	131	4,368
52	1,85	92	3,706	132	4,385
53	1,90	93	3,724	133	4,40
54	1,95	94	3,742	134	4,419
55	2,07	95	3,759	135	4,43
56	2,18	96	3,776	136	4,45
57	2,235	97	3,793	137	4,47
58	2,29	98	3,81	138	4,48
59	2,345	99	3,827	139	4,50

1	2	3	4	5	6
140	4,52	181	5,253	222	6,114
141	4,538	182	5,274	223	6,135
142	4,55	183	5,295	224	6,156
143	4,57	184	5,316	225	6,177
144	4,58	185	5,337	226	6,198
145	4,60	186	5,358	227	6,219
146	4,62	187	5,379	228	6,24
147	4,64	188	5,40	229	6,261
148	4,65	189	5,421	230	6,282
149	4,67	190	5,442	231	6,303
150	4,69	191	5,463	232	6,324
151	4,70	192	5,484	233	6,345
152	4,72	193	5,505	234	6,366
153	4,74	194	5,516	235	6,387
154	4,75	195	5,526	236	6,408
155	4,77	196	5,547	237	6,429
156	4,79	197	5,68	238	6,45
157	4,8	198	5,589	239	6,471
158	4,82	199	5,61	240	6,492
159	4,84	200	5,631	241	6,513
160	4,86	201	5,673	242	6,534
161	4,87	202	5,694	243	6,556
162	4,895	203	5,715	244	6,576
163	4,91	204	5,736	245	6,597
164	4,92	205	5,757	246	6,618
165	4,94	206	5,757	247	6,638
166	4,963	207	5,776	248	6,66
167	4,98	208	5,82	249	6,682
168	4,997	209	5,841	250	6,702
169	5,014	210	5,862	251	6,723
170	5,031	211	5,883	252	6,744
171	5,042	212	5,904	253	6,765
172	5,063	213	5,925	254	6,786
173	5,084	214	5,946	255	6,807
174	5,106	215	5,967	256	6,828
175	5,127	216	5,986	257	6,85
176	5,148	217	6,009	258	6,875
177	5,169	218	6,03	259	6,982
178	5,19	219	6,051	260	7,0
179	5,211	220	6,072		Полное
180	5,232	221	6,093		свёртыва- ние крови

**Пример расчёта**

1. Время свёртывания в первой пробирке равно 30 с, во второй после нейтрализации протамина-сульфатом – 8 с. По таблице находим, что время свёртывания 30 с соответствует активности гепарина 0,8 ЕД/мл.

2. Время свёртывания в первой пробирке равно 50 с, а во второй – 20 с. Чтобы убедиться, что протамин-сульфат сам не нарушил свёртывания (полной нормализации времени свёртывания не наступило, в норме оно

должно быть 9 – 11 с), тест повторяют с меньшим в 2 – 3 раза количеством протамина-сульфата. Если при этом получают показатель, равный 20 с и более, то это свидетельствует о наличии не только гипергепаринемии, но и другого коагуляционного нарушения. В данном случае нужно определить разницу показателей теста первой и второй пробирок (50 – 20 = 30) и к результату добавить физиологично нормальную величину времени свёртывания, в данном тесте – 9 с, т.е. 30 + 9 = 39 с. По таблице находим, что 39 с соответствует активности гепарина 1,2 ЕД/мл.

Приведенный тест отражает все стороны антикоагулянтного действия гепарина, который имеет преимущества, поскольку в нём стандартизирована наиболее лабильная контактная и фосфолипидная активация начального этапа свёртывания.

Для предотвращения передозировки гепарина или развития тромбоза на фоне внутривенного его введения необходимо составить карту назначения гепарина по следующему образцу.

*Назначение гепарина:*

- общая масса тела – 80 кг;
- пробная доза гепарина – 70 ЕД/кг • 80 кг = 5600 ЕД внутривенно;
- внутривенная инфузия нагрузочной дозы – 59,7 ЕД/кг в час (4779 ЕД/ч);
- заданное АЧТВ – 80 с.

*Коррекцию инфузии гепарина* удобно производить по данным, приведенным в табл. 10.6 (М.В. Кинах, В.В. Михайлович, 2000):

Таблица 10.6

**Коррекция инфузии гепарина по показателям АЧТВ**

<b>АЧТВ</b>	<b>Инфузия гепарина</b>
До 35 с	Пробная доза (70 ЕД/кг болюсно)
Через 30 мин – 80 с	Нагрузочная доза однократная
Через 24 ч – 80 с	Продолжать дозу, равную нагрузочной
Через 24 ч – 60 с	Добавить 2 ЕД/кг/ч
Через 24 ч – 100 с	Уменьшить на 2 ЕД/кг/ч

Стандартный НФГ является классическим препаратом для начальной терапии при ТЭО и ДВС-синдромах.

Подкожные инъекции НФГ 4 – 6 раз/сут так же эффективны, как и внутривенное введение препарата. АЧТВ определяют во время, одинаково отдалённое от двух последовательных инъекций, по тем же критериям, что и при внутривенном введении. Следует учитывать возможность тромбоцитопении. Очень важным при гепаринотерапии является период перехода к антикоагулянтам непрямого действия. При отмене гепарина, если действие не прямых антикоагулянтов ещё не дало терапевтического эффекта, особенно легко могут возникнуть короткие периоды нежелательной гиперкоагуляции. В связи с этим антикоагулянты непрямого действия назначают с учётом их действия, длительность которого зависит от вида препарата и чувствительности больного к препарату.

Одним из существенных недостатков НФГ является то, что достижение достаточной антитромботической активности, особенно у больных с высо-

ким риском ТЭО, возможно только при внутривенном введении препарата. А поскольку в этом случае период полураспада НФТ составляет 2 ч, необходимо его частое введение. Терапия НФГ требует регулярного лабораторного контроля (контроль АЧТВ) в связи с угрозой геморрагий – основного побочного действия этого препарата.

При подкожном введении период полужизни НФГ увеличивается и составляет 12 ч, однако его биодоступность при этом снижается до 29% (J.Daves et al., 1986). При длительном лечении гепарином под действием свободных жирных кислот возможно развитие гипертриглицеридемии. Концентрация свободных жирных кислот повышается в связи со способностью гепарина стимулировать продукцию гипопротеиновой и печеночной липаз. К другим побочным эффектам гепарина относится развитие остеопороза, алопеции, некрозов кожи, гепарининдуцированной тромбоцитопении (Т.Е. Warkentin et al., 1995). Гепарины, производимые различными фармацевтическими компаниями, плохо стандартизированы и поэтому сильно различаются фармакокинетическими свойствами, что значительно затрудняет его дозирование. Все вышеперечисленные недостатки НФГ значительно усложняют проведение антитромботической терапии, увеличивают ее стоимость и снижают качество жизни пациенток (А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, 1998; С.В. Сапелкин, А.В. Покровский, 1998; S. Haas, C.W. Flossbach, 1993; G. Agnelli et al., 1995).

Перспективно использование гепарина в виде ингаляций. Впервые ингаляционный путь введения гепарина был предложен в 1973 г. N. Mollino и С. Belluardo. М.В. Федорова и соавт. (1996) применили гепарин в виде ингаляций для лечения поздних гестозов и фетоплацентарной недостаточности. Внутривенный путь введения дает возможность избежать осложнений при длительной гепаринотерапии. Однократное введение гепарина этим способом позволяет создать длительную (более 24 ч), не глубокую (30 – 40%) гипокоагуляцию. Максимальная длительность эффекта после однократной ингаляции составляет 14 сут. Механизм пролонгированной гипокоагуляции объясняют первичным попаданием низкомолекулярных фракций гепарина в кровь через аэрогематический барьер, а затем в кровотоки из тучных клеток поступают более крупные молекулы гепарина. Таким образом, клетки альвеолярного эпителия и легочные макрофаги выполняют функцию "депо" гепарина (В.С. Ефимов и соавт., 1992). О высокой эффективности ингаляционного введения гепарина с целью профилактики ретрогематозов в акушерской практике сообщают О.В. Макаров, Л.А. Озолина и Т.В. Пархоменко (1999). Авторы указывают, что использование ингаляций гепарина в схеме лечебно-профилактических мероприятий является патогенетически обоснованным, не требует сложного лабораторного контроля и может быть применено при родоразрешении беременных с ТЭО в анамнезе.

Эффективным в профилактике ТЭО является применение малых доз гепарина, что значительно снижает опасность геморрагических осложнений. Малыми дозами считают введение обычного гепарина по 2500 – 5000 ЕД через каждые 8 – 12 ч (до 15 000 ЕД/сут).

Считаем целесообразным использовать в клинической практике алгоритм антикоагулянтной терапии ТГВ нефракционным гепарином, который предложен М.В. Костылевым и соавт. (2001). По мнению авторов, подоб-







- Начиная с первых суток назначают варфарин или синкумар в начальной дозе 5 мг с последующим регулированием дозы для удлинения протромбинового времени в 2 – 3 раза или достижения протромбинового индекса 15 – 35 %. Гепаринотерапия может быть приостановлена через 4 – 5 дней комбинированного лечения после хотя бы 2 сут, когда значения INR превышает 2,0. Альтернативой назначения кумаринов является использование НМГ вместо стандартного гепарина, начиная с 7 – 10-го дня лечения
- Контроль уровня тромбоцитов ежедневно. В случае внезапного резкого падения числа тромбоцитов или когда их количество не превышает  $100\,000 \cdot 10^9/\text{л}$ , гепаринотерапию отменяют. Если существует угроза распространения тромбоза вследствие задержки эффекта кумаринов, целесообразны имплантация кавалитров и /или назначение прямых ингибиторов тромбина (гирудин)

Схема 10.1. Алгоритм антикоагулянтной терапии ТГВ нефракционным гепарином

**Прямые ингибиторы тромбина.** К непосредственным ингибиторам тромбина относятся гирудин, гирулог, пиявит. Процесс его взаимодействия с тромбином происходит стехиометрично (т. е., определенное количество гирудина блокирует соответствующее количество тромбина) с большой скоростью. После взаимодействия с гирудином тромбин теряет свои протеолитические свойства и больше не способствует образованию фибрина. Поскольку появление тромбина ускоряет его дальнейшую активацию по автокаталитическому механизму, применение гирудина не только дезактивирует тромбин, но и ограничивает цепочечную реакцию его образования.

В клинической практике для профилактики тромбозов применяют недозированный гирудин – пиявки. Дозированный гирудин, гирулог, пиявит выпускают в ампулах.

С профилактической целью назначают по 5 – 10 мл 2 раза/сут подкожно больным с низким риском тромбозов (I – III степени тромбофилии), с высоким риском тромбофилии (IV – V степени тромбофилии) – по 15 – 20 мг 2 раза/сут подкожно.

При тромбинемии, тромбозах, тромбоземболиях и ДВС-синдромах гирудин назначают с лечебной целью по 0,2 – 0,5 мг/кг массы тела подкожно 2 – 3 раза/сут. Мониторинг терапии – определение АЧТВ непосредственно перед инъекцией и через 3 – 4 ч после введения, увеличивая его дозу в 2 – 2,5 раза.

Непрерывную внутривенную инфузию гирудопрепаратами необходимо начинать с 0,02 – 0,05 мг/кг в час под контролем АЧТВ. Контроль АЧТВ такой же, как при гепаринотерапии.

Как фармакологическое средство недавно начали использовать **лепиду-дин** (рекомбинированный гирудин) и **новастан** (аргатробан). В Украине эти препараты пока еще не зарегистрированы (М.В. Костилен та співавт., 2001).

**Гепариноиды** – это препараты с гепариноподобным действием. К ним относится *сулодексид* – препарат для перорального использования, антикоагулянтное действие которого связано с усилением активации как АТ-III, так и гепаринового кофактора II. Мониторинг терапии осуществляется АЧТВ, временем свертывания по Ли-Уайту, определением активности АТ-III. Используют гепариноиды для профилактики тромбообразования при высоком риске его возникновения. Дозу подбирают по времени удлиннения АЧТВ и времени свертывания крови по Ли-Уайту в 1,5 – 2,0 раза.

**Новые препараты с анти-Ха-активностью.** В настоящее время продолжают исследования нового антитромботического агента – пентасакhariда, который, в отличие от НМГ, получают синтетическим путём. Препарат отличается ещё более низкой молекулярной массой и практически отсутствием антитромбиновой (анти-IIa) активности. Препарат способен связываться с антитромбином III и имеет исключительно анти-Ха-активность. Считают, что благодаря этому пентасакхарид при подкожном введении будет проявлять высокие антитромботические свойства без существенного риска геморрагических осложнений. Основными отраслями применения пентасакhariда будет профилактика и лечение тромбозов.

**Пентасакхарид** (SR90107A, "Sanofi-Synthelabo") имеет ряд преимуществ перед существующими препаратами НМГ:

- более высокая *эффективность*. Пентасакхарид должен обеспечить более существенное снижение риска ТГВ/ТЭЛА по сравнению с НМГ;
- такая эффективность сопровождается лучшей *переносимостью*, по крайней мере, эквивалентной НМГ, т. е. пентасакхарид имеет более благоприятное соотношение эффективность/безопасность по сравнению с НМГ;
- благодаря 100%-й биодоступности и длительному периоду полувыведения из плазмы пентасакхарид применяют в виде подкожных инъекций *один раз в сутки* как для профилактики, так и для лечения тромбозов;
- отсутствие риска тромбоцитопении благодаря его синтетической природе;
- отсутствие необходимости в контроле как числа тромбоцитов, так и коагулограммы.

**Дерматан-сульфат.** Кроме гепарина к семейству кислых гликозаминогликанов (сульфатированных линейных полисахаридов) относятся гепаран-сульфат, хондроитин-сульфат, дерматан-сульфат и гиалуроновая кислота. Именно наличие сульфат-групп в "стратегических" местах молекулы полисахаридов обеспечивает их антикоагулянтную активность. Меньшее количество и другая локализация сульфат-ионов дерматан-сульфата по сравнению с гепарином объясняет его более селективное антикоагулянтное действие: в отличие от гепарина, который способствует инактивации факторов IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa, антикоагулянтное действие дерматан-сульфата ограничивается только тромбином.

По структуре дерматан-сульфат является гексасакхаридом со средней молекулярной массой 20 000 – 22 000 Да. Как и гепарин, его получают по специальной технологии из слизистых оболочек кишок свиней. Самым распространённым препаратом дерматан-сульфата является *mistral* ("Me-

diolanum farmaceutici Spa"), который выпускается в ампулах по 100, 200 и 300 мг для внутримышечного введения.

Дерматан-сульфат не метаболизируется в организме и в неизменном виде выводится почками. Период полувыведения при внутривенном введении составляет 30 – 40 мин (в случае почечной недостаточности – до 3 ч). При внутримышечном введении период полувыведения равен 10 – 12 ч.

*Противопоказаниями* к применению дерматан-сульфата являются врожденные нарушения коагуляции с высоким риском кровотечения, недавние массивные кровотечения, неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная недостаточность (креатинемия > 20 мг/л) и индивидуальная гиперчувствительность. Наличие тератогенных и эмбриотоксических эффектов не доказано, нет сведений о побочном действии при применении в период лактации.

*Побочное действие.* Возможны небольшие гематомы в местах введения препарата. Иногда наблюдается снижение количества тромбоцитов без наличия геморрагических осложнений. Возможно повышение уровня печеночных трансаминаз, что не имеет серьезного клинического значения.

Препаратами, усиливающими антикоагулянтное действие дерматан-сульфата, являются производные ацетилсалициловой кислоты, нестероидные противовоспалительные средства.

*Дозирование.* В общей хирургии пациентам с умеренным уровнем риска назначают в дозе 300 мг внутримышечно один раз в сутки, начиная за 2 дня до вмешательства. В случае высокого риска ТГВ (общая хирургия, онкология, ортопедия) – 300 мг внутримышечно 2 раза/сут до полного восстановления активности пациента. Для пациентов, пребывающих на консервативном лечении, доза составляет 200 мг внутримышечно один раз в сутки.

*Данапароид* является смесью кислых гликозаминогликанов, основными компонентами которой является гепаран-сульфат и дерматан-сульфат. С целью профилактики ТГВ назначают в дозе 750 ЕД каждые 12 ч. Может быть использован в случае возникновения ГОТ II типа.

### Низкомолекулярные гепарины

На протяжении последних лет большинство зарубежных и ведущие отечественные клиники для профилактики и лечения ТЭО используют НМГ – надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан), дельтапарин натрия (фрагмин) и др. Установлено, что НМГ не проникают через плацентарный барьер, не имеют мутагенного или тератогенного действия на плод и не определяются в молоке в период лактации. Это представляет широкие возможности использования НМГ в акушерской и гинекологической практике, особенно в случаях заболевания сердечно-сосудистой системы, АФС и ряде состояний, сопровождающихся тромбофилией, а также внутрисосудистым свертыванием крови (гестоз, анемия, хроническая плацентарная недостаточность, варикозная болезнь).

НМГ имеют значительно меньшую молекулярную массу (4000 – 6500 Да) по сравнению с НФГ или обычным гепарином (табл. 10.7), имеют высокую

выборочную антитромбиновую активность с меньшей частотой геморрагических осложнений, поскольку их активность обусловлена высокой анти-Ха (90 – 1352 МЕ/мг) и низкой анти-IIa (25 – 302 МЕ/мг) активностью. Блокируя фактор Ха, НМГ тем самым ингибируют процесс свертывания крови на фазе образования протромбиназы, то есть намного ранее, чем высокомолекулярный гепарин. Они являются катализатором образования комплекса основного антикоагулянта АТ-III с тромбином и другими активированными факторами свертывания крови. При дефиците АТ-III гепарин не проявляет антикоагулянтного действия. В этом случае его необходимо вводить синхронно с концентратом АТ-III (препарат "Kybernin") или свежей донорской плазмой. Способность НМГ влиять преимущественно на фактор Ха, по сравнению с анти-IIa активностью, обеспечивает надежный антикоагулянтный эффект в более низких дозах, а следовательно, и меньший риск кровотечения. Влияние на вершину пирамиды свертывания (фактор Ха) прерывает каскад реакций раньше, чем ингибирование фактора IIa, который лежит в ее основе. Это не только тормозит свертывание, но и предупреждает активацию системы фибринолиза, цитокинов.

Таким образом, высокая эффективность низкомолекулярных гепаринов обусловлена не большей силой действия, а патогенетичной справедливостью места ее применения. НМГ, образуя тройной комплекс с АТ-III и тромбином, необратимо изменяют конфигурацию АТ-III, сокращая его период полужизни до 3 – 6 ч. Имея низкую молекулярную массу и инактивируя фактор Ха, они не истощают запасы АТ-III, а потому и не требуют дополнительных трансфузий свежзамороженной плазмы, что дает возможность снизить как стоимость антикоагулянтной терапии, так и риск трансфузионных (инфекционных) осложнений.

В отличие от гепарина, НМГ не связывается с фактором Виллебранда и легко инактивируется на поверхности тромбоцитов, что значительно снижает риск геморрагических осложнений и развития тромбоцитопении.

Высокая биодоступность (до 99%), быстрая резорбция и продолжительный период полужизни обеспечивают стабильную концентрацию препаратов в крови, что обуславливает быстрый и стойкий антикоагулянтный эффект, снижает частоту введения препарата до 1 (профилактика ТЭО) – 2 (лечение ТЭО) раз в сутки.

Стабильность сывороточной концентрации НМГ позволяет отказаться от многократного лабораторного контроля активности системы гемостаза. Элиминация препаратов осуществляется преимущественно через почки в неизменном виде.

Антикоагулянтный, антитромботический эффект НМГ на системном уровне способствует улучшению реологических свойств крови, предупреждению макро- и микротромбозов, нормализации микроциркуляции в органах и тканях, а, следовательно, и стабилизации их функций, защиты в условиях критической патологии.

Сравнительная характеристика клинико-фармакологических свойств НФГ и НМГ

Показатель	НФГ	НМГ
Средняя молекулярная масса, Да	5000 – 30 000 (в среднем 12000 – 15000)	4000 – 6500
Период полураспада $T_{0.5}$ , мин после в/в введения; после п/к введения	50 – 60 120	130 – 140 240
Сродство к природным ингибиторам	Высокое	Низкое
Связывание с плазменными белками, тромбоцитами, клетками РЭС	Фибронектин, фактор Виллебранда	Витронектин
Связывание с эндотелием	Есть	Нет (слабое)
Нейтрализация тромбоцитарным фактором 4	Есть	Нет
Нейтрализация протеином	Есть	Есть
Дозозависимый клиренс	Есть	Нет
Усиление сосудистой проницаемости	Сильное	Слабое
Усиление микрососудистой кровоточивости	++++	++
Ингибирование функции тромбоцитов	++++	++
Инактивация фактора IIa, связанного с тромбином	Не имеет	Не имеет
Инактивация фактора Xa на поверхности тромбоцита	Слабая (< 20%)	Сильная (>80%)
Ингибирование образования тромбина в богатой тромбоцитами плазме	++	++++
Соотношение анти-Xa/ анти-IIa-активности (антитромботическая активность/геморрагические осложнения)	1 : 1	4 : 1 – 2 : 1
Вариабельность антикоагулянтного ответа при введении фиксированных доз	Значительная	Отсутствует
Липолитическая активность	Высокая	Низкая
Влияние на уровень свободных жирных кислот	Значительно повышает	Менее определенно
Влияние на процессы пролиферации и миграции эндотелиоцитов капилляров	Угнетает	Значительно замедляет, в 100 раз ниже, чем УНГ
Контроль за антикоагулянтной активностью	АЧТВ должно увеличиваться в 1,5 – 2 раза	АЧТЧ не увеличивается при использовании фиксированных доз, рассчитанных по массе, нет необходимости в лабораторном мониторинге

Преимущества применения НМГ в акушерстве и гинекологии:

- возможность одноразовых инъекций;
- возможность амбулаторного применения у беременных только по показаниям после оценки соотношения риск/польза;
- возможность применения во время беременности, в отличие от косвенных антикоагулянтов;
- нет необходимости в подборе доз;
- нет необходимости в лабораторном контроле;
- отсутствие индуцированной тромбоцитопении.

Отличительные характеристики НФГ и препаратов НМГ приведены в табл. 10.8.

Таблица 10.8

**Отличительные характеристики НФГ и препаратов НМГ**

(по данным Европейской Фармакопеи и международных исследований)

Показатель	НФГ	Надропарин	Эноксапарин	Дальтепарин
Средняя молекулярная масса, Да	~15000	43002	45002	60002
Активность против фактора Ха, МЕ/мг	193	95 – 1302	90 – 1352	110 – 2102
Активность против фактора IIa, МЕ/мг	193	25 – 302	5 – 302	602
Соотношение активности против факторов Ха и IIa	1,0	3,52	3,92	2,22
Биодоступность, %, после п/к введения	~3,0	993	983	753
Время полужизни в плазме, ч	0,5 – 1	3,745	3,955	2,815
Средние профилактические дозы в общей хирургии, кратность подкожного введения	5000 МЕ • 2 – 4 р/д	2850 МЕ • 1 р/д	2000 – 4000 МЕ • 1 р/д	2500 – 5000 МЕ • 1 р/д

Эффективность и безопасность НМГ доказана проведением целого ряда клинических исследований и мета-анализов в общей (в том числе гинекологической) хирургии. Наиболее детальный и всесторонний мета-анализ сравнительной эффективности НМГ и НФГ в хирургической практике был выполнен Р. Mismetti с соавторами и опубликован в "British Journal of Surgery" (2001). В указанный мета-анализ вошли 59 исследований за период с 1984 по 1999 гг. (8 сравнительных исследований НМГ с плацебо или отсутствием профилактики и 51 исследование по сравнению эффективности и безопасности применения НМГ и НФГ). Сравнение НМГ и плацебо (отсутствия профилактики) у 5520 пациентов показало значительно большую эффектив-

ность НМГ в качестве профилактического средства с достоверным 72%-м снижением риска бессимптомных ТГВ ( $p < 0,01$ ), 75%-м снижением риска клинически выраженной ТЭЛА ( $p = 0,018$ ), 71%-м снижением риска клинически выраженных венозных ТЭО (ТГВ + ТЭЛА) ( $p = 0,009$ ) и тенденцией к уменьшению общей смертности на 46%. Сравнительный анализ НМГ и НФГ у 48624 пациентов продемонстрировал снижение риска возникновения бессимптомных ТГВ, клинически выраженной ТЭЛА (соответственно 10%,  $p = 0,10$  и 12%,  $p = 0,41$ ) и достоверное уменьшение клинически выраженных ТГВ + ТЭЛА на 29% ( $p = 0,049$ ) в группе НМГ при лучшей переносимости терапии и отношении возникновения кровотечений. Большая эффективность и безопасность НМГ по сравнению с НФГ были отмечены как у онкохирургии, так и у пациентов без злокачественных новообразований. При отсутствии прямых клинических исследований между представителями группы НМГ мета-анализ показал сравнительную эффективность отдельных НМГ и гепарина.

Отмечено, что только для фраксипарина доказано достоверное преимущество перед гепарином в отношении развития бессимптомного ТГВ (снижение риска на 29%,  $p = 0,02$ ), а также для фраксипарина и парнапарина – снижение риска клинически выраженных ТЭО (ТЭЛА + ТГВ) соответственно на 68%,  $p = 0,05$  и 63%,  $p = 0,02$ . Но не следует забывать, что цель мета-анализа – выявление определенных тенденций, которые должны проверяться в больших, соответствующим образом спланированных исследованиях (Б.М. Венцківський та співавт., 2003).

Профилактическая первоначальная доза, исчисляемая в анти-Ха МЕ, составляет 0,23 – 0,5 мл. Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 2 – 3 ч, а терапевтическая доза удерживается в течение 12 – 18 ч, причем 98% препарата содержится в крови в биологически активной форме. Такое длительное поддержание необходимой дозы препарата в плазме крови дает возможность сократить кратность инъекций до 1 – 2 раз в сутки.

**Эффективность применения в профилактике тромбозоблигатских осложнений малых доз гепарина не меньшая, чем больших, зато значительно снижается опасность геморрагических осложнений.** Малыми дозами считают введение обычного гепарина по 2500 – 5000 ЕД через каждые 8 – 12 ч (до 15 000 ЕД/сут). При окончании гепаринопрофилактики нет необходимости в снижении дозы препарата перед его отменой, как это рекомендуется при назначении обычного гепарина. НМГ, как и его высокомолекулярный аналог, не проникает через плацентарный барьер, не обладает тератогенным эффектом и не обнаруживается в молоке в период лактации.

При профилактическом применении НМГ время свертывания крови изменяется незначительно, поэтому нет необходимости проводить дополнительный лабораторный контроль. Достаточным является подсчет тромбоцитов до начала лечения, а затем – 2 раза в неделю. Установлено, что НМГ гораздо меньше нарушают функцию тромбоцитов, чем стандартный

## Профилактика тромбозмболических осложнений

гепарин, не вызывают увеличения в плазме концентрации триглицеридов и лишь незначительно удлиняют АЧТВ.

В последнее время с появлением НМГ пролонгированного действия – фраксипарина форте появилась возможность еще более упростить применение НМГ при лечении ТЭО. Фраксипарин форте содержит двойную концентрацию надропарина кальция в 1 мл (19 000 МЕ анти-Ха) и используется **один раз** в сутки в терапевтической дозе (0,1 мл / 10 кг массы тела) в течение 7 – 10 дней, что является не менее эффективным и безопасным методом, чем введение НМГ два раза в сутки (Charbonnier с соавт., 1996).

Растворы НМГ выпускают в стандартных одноразовых шприцах, маркированных цветом для предупреждения введения неадекватной дозы (табл. 10.9 – 10.11).

Таблица 10.9

### Форма выпуска препарата “Фраксипарин” (надропарин) (размер упаковки – 10 шприцев)

Единица дозирования	Объем, мл	Анти-Ха-активность, МЕ
Безопасный, предварительно заполненный шприц, готовый к употреблению	0,3	2850
Безопасный, градуированный, предварительно заполненный шприц, готовый к употреблению	0,6	5700
	0,8	7600

Таблица 10.10

### Форма выпуска препарата “Фраксипарин Форте” (надропарин) (размер упаковки – 10 шприцев)

Единица дозирования	Объем, мл	Анти-Ха-активность, МЕ
Безопасный, градуированный, предварительно заполненный шприц, готовый к употреблению	0,6	11400
	0,8	15200
	1,0	19000



**Форма выпуска препарата "Клексан" (эноксапарин)**  
(размер упаковки – 2, 10 шприцев)

Единица дозирования	Дозировка, мл/мг	Анти-Ха-активность, МЕ
Предварительно заполненный шприц, готовый к употреблению	0,2 / 20	2000
	0,4 / 40	4000
Градуированный, предварительно заполненный шприц, готовый к употреблению	0,8 / 80	8000

НМГ вводят глубоко подкожно в переднебоковую и заднебоковую области брюшной стенки.

С профилактической и лечебной целью НМГ вводят в следующих дозах (табл. 10.12).

Таблица 10.12

**Дозирование препарата**

Цель введения НМГ	Доза, кратность введения	
	Фраксипарин	Клексан
Профилактика ТЭО - воздержанный риск	0,3 мл 1 раз/сут не менее 7 дней (универсальное дозирование)	0,2 мл 1 раз/сут не менее 7 дней, 0,4 мл 1 раз/сут не менее 7 дней
- высокий риск		
Лечение ТЭО	0,1мл/10 кг 2 раза/сут или Фраксипарин Форте 0,1 мл/10 кг 1 раз/сут до 10 дней	1мг/кг 2 раза/сут до 10 дней

В предоперационном периоде рекомендовано введение НМГ в профилактической дозе однократно за 2 ч до операции и далее 1 раз/сут в течение 7 – 10 дней послеоперационного периода.

В тяжелых случаях тромбозов антикоагулянтную терапию начинают с внутривенного введения, после стабилизации состояния постепенно переходят к подкожному введению НМГ. Продолжительность терапии составляет не менее 7 – 14 дней. При необходимости возможно амбулаторное применение препарата.

Краткая сравнительная характеристика зарегистрированных в Украине НМГ приведена в табл. 10.13.

Таблица 10.13

## Низкомолекулярные гепарины, зарегистрированные в Украине

Название препарата; изготовитель. Общие сведения	Форма выпуска	Фармакокинетика	Побочное действие	Противопоказания к применению	Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
1	2	3	4	5	6
ФРАКСИПАРИН (надропарин кальция) SANOFI-SYNTELABO Делоплимеризация стандартного гепарина в специальных условиях Средняя молекулярная масса 4,3 тыс. Да	Шприцы с разовой дозой 0,3 мл (2850 ME) и градуированные шприцы на 0,6 мл (5700 ME), 0,8 мл (7600 ME), 1,0 мл (9500 ME) по 2 или 10 шт. в упаковке	Максимум активности через 3 ч после введения Биодоступность – 98 % Период полувыведения (в/в) – 3,5 ч Анти-Ха-активность (п/к) $\geq 24$ ч	Соотношение активности против факторов Ха и IIa – 3,5. Тромбоцитопения, повышенная кровоточивость; аллергические реакции; гематомы, некроз кожи в месте введения; повышенная активность печеночных трансаминаз. Антитод: протамин-сульфат (0,6 мл раствора нейтрализуют 0,1 мл фраксипарина)	Кровоизлияния в головной мозг; склонность к кровотечениям (кроме коагулопатии потребления); острый бактериальный эндокардит; тромбоцитопения (в случае положительного теста агрегации <i>in vitro</i> при наличии фраксипарина); повышенная чувствительность	Эффект <i>усиливают</i> : непрямые антикоагулянты, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты
ФРАГМИН (дальтепарин натрия) PHARMACIA&CO Выделяется слизистой тонкой кишки свиной Средняя молекулярная масса 4 – 6 тыс. Да	Раствор в ампулах по 1мл (10 000 ME); шприцы с разовой дозой 2500 и 5000 ME по 10 шт. в упаковке	Биодоступность – 90% Период полувыведения (в/в) – 2,0 ч Соотношение активности против факторов Ха и IIa – 2,2	Тромбоцитопения, повышенная кровоточивость; аллергические реакции; гематомы, некроз кожи в месте введения; повышение активности печеночных трансаминаз Антитод: протамин-сульфат (0,1 мл раствора нейтрализуют 100 ME фрагмина)	Склонность к кровотечениям любого генеза; эрозивно-язвенные поражения пищеварительного канала; бактериальный эндокардит; спинальная и эпидуральная пункция; симпатическая блокада; травмы и оперативные вмешательства на ЦНС, органах зрения и слуха Безопасность применения во время беременности и лактации не доказана Применение при тромбоцитопении возможно при условии контроля угнетения фактора Ха	Противосвертывающий эффект <i>усиливают</i> : непрямые антикоагулянты, аспирин, декстраны, фенил-бутазон, индометацин, пробенецид, этакриновая кислота, цитостатики <i>Ослабляют</i> : антигистаминные препараты, сердечные гликозиды, тетрациклин, аскорбиновая кислота

1	2	3	4	5	6
<p>КЛЕКСАН (эноксапарин-натрий) AVENTIS Деполимеризация стандартного гепарина в специальных условиях Средняя молекулярная масса – 4,5 тыс. Да</p>	<p>Шприцы с раствором по 0,2 мл (20 мг), 0,4 мл (40 мг), 0,6 мл (60 мг), 0,8 мл (80 мг) и 1,0 мл (100 мг) по 2 шт. в упаковке 1 мг препарата содержит 100 МЕ по Международному стандарту для НМГ</p>	<p>Максимум активности через 4 – 5 ч после введения. Биодоступность – 98% Период полувыведения (в/в) – 4 ч. Анти-Ха-активность (п/к) – 24 ч Соотношение активности против факторов Ха и IIa – 3,9</p>	<p>Тромбоцитопения, аллергические реакции; гематомы, некроз кожи в месте введения; повышение активности печеночных трансаминаз Антидот: протамин-сульфат (0,1 мл раствора – 1 мг нейтрализует 1 мг (100 МЕ) клексана</p>	<p>Склонность к кровотечениям любого генеза; эрозивно-язвенные поражения пищеварительного канала; спинальная и эпидуральная пункция; травмы и оперативные вмешательства на ЦНС, органах зрения и слуха; повышенная чувствительность Безопасность применения во время беременности и лактации не доказано Применение при тромбоцитопении в анамнезе возможно в исключительных случаях</p>	<p>Эффект <i>усиливает</i>: салицилаты, НПВП, антиагреганты, глюкокортикоиды, тромболитики, непрямые антикоагулянты</p>
<p>КЛИВАРИН (ревипарин-натрий) KNOLL Средняя молекулярная масса – 6 тыс. Да</p>	<p>Шприцы с раствором по 0,25 мл (1750 МЕ) по 5 и 10 шт. в упаковке</p>	<p>Данные о фармакокинетике неизвестны</p>	<p>Соотношение активности против факторов Ха и IIa – 3,0 Аллергические реакции; тромбоцитопения (требует отмены, если количество тромбоцитов не превышает 50 тыс. При сахарном диабете и почечной недостаточности возможен вторичный гиперальдостеронизм с ацидозом и гиперкалиемией; гематомы в местах введения; повышение уровня свободных жирных кислот, снижение холестерина Антидот: протамин-сульфат (0,1 мл раствора нейтрализует 1 мг препарата)</p>	<p>Тромбоцитопения (в случае положительного теста агрегации <i>in vitro</i> при наличии кливарина); склонность к кровотечениям любого генеза; повышенная чувствительность; беременность (I триместр) Тератогенное и мутагенное действие не доказано, но во время беременности и лактации не рекомендуется Назначают с осторожностью при: тяжелой артериальной гипертензии, ретинопатии, нарушениях функции печени, почек, поджелудочной железы, нарушении мозгового кровообращения</p>	<p>Противосвертывающий эффект <i>усиливают</i>: непрямые антикоагулянты, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), декстраны <i>Ослабляют</i>: антигистаминные препараты, сердечные гликозиды, нитроглицерин (в/в), никотин, тетрациклин, пенициллин (в/в), аскорбиновая кислота, фенотиазины</p>

Базисный алгоритм применения НМГ для лечения венозных тромбозов в хирургии и оперативной гинекологии изображен на схеме 10.2.

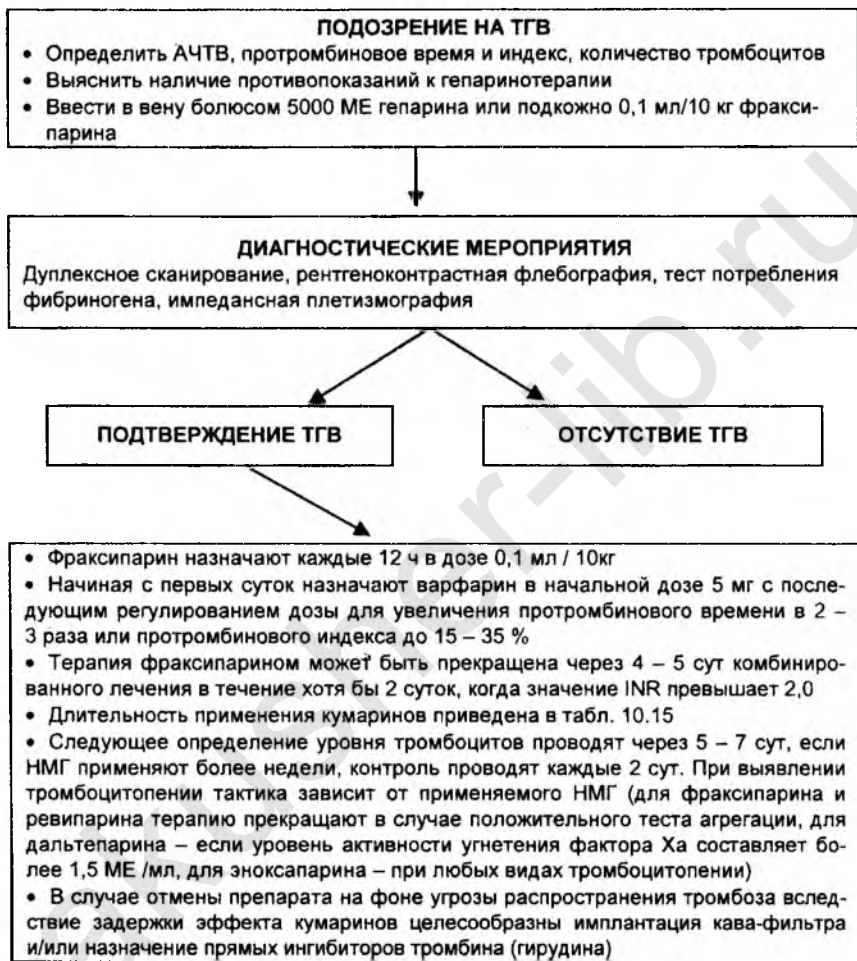


Схема 10.2. Алгоритм антикоагулянтной терапии венозных тромбозов НМГ (по М.В. Костилову та співавт., 2001)

Средняя длительность применения НМГ составляет 7 – 10 сут. Обычной тактикой является постепенное замещение НМГ оральными антикоагулянтами, обязательным при этом есть период перекрытия их действия длительностью 4 – 5 сут. НМГ могут быть отменены не ранее, чем через 2 сут после стойкого удлинения протромбинового времени в 2 – 3 раза или

### Специфическая профилактика тромбозов

при значениях протромбинового индекса в пределах 15 – 35 %. В некоторых случаях (наличие противопоказаний к производным кумарина, ТГВ на фоне временных факторов риска, отсутствие возможности регулярного амбулаторного контроля) возможно длительное назначение НМГ без перехода на оральные антикоагулянты (М.В. Костилов та співавт., 2001).

#### **Антикоагулянты непрямого действия**

Препараты этой группы представлены производными оксикумарина – дикумарин, неодикумарин, синкумар, фепроморан, нафарин, нитрофарин и производные фенилдандиона – фенилин, омефин и др. Общие сведения об антикоагулянтах непрямого действия представлены в табл. 10.14.

Таблица 10.14

#### **Антикоагулянты непрямого действия (препараты кумаринового ряда), используемые для профилактики ТЭО**

Название препарата; изготовитель; форма выпуска	Фармакокинетика	Побочное действие и борьба с передозированием	Противопоказания к применению
1	2	3	4
<b>СИНКУМАР</b> (аценокумарол, синтром) ICN ALKA-LOIDA Таблетки по 2 и 5 мг (50 шт. в упаковке)	Максимальный эффект через 24 – 48 ч после разовой дозы препарата. Проникает через плаценту. Имеет тератогенное и эмбриотоксическое действие С грудным молоком выводится в виде неактивных метаболитов Назначается 1 раз в сутки	Носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематурия, гематомы, тошнота, диарея, повышение уровня трансаминаз, лихорадка, аллергические реакции, кумариновый некроз кожи (преимущественно при ожирении, дефиците РС, онкопатологии). При возникновении кровотечений, кровоизлияний в ЦНС, массивных гематом – немедленная отмена и введение витамина К и свежемороженой плазмы – 10 – 20 мг/кг массы (или гемотрансфузия); при некрозе – отмена, в других случаях – уменьшение дозы или временная (2 – 3 дня) отмена	Геморрагические диатезы, почечная и печеночная недостаточность, артериальная гипертензия с риском кровоизлияния в мозг, гипертиреоз, аневризма сердца, септический эндокардит, злокачественные опухоли, язвенная болезнь, гиповитаминоз К, беременность, наличие больших ран (возможно применение во время менструации и через 8 дней после аборта) повышенная чувствительность, диабетическая ретинопатия, нейрохирургические вмешательства, физическое истощение

1	2	3	4
ВАРФАРИН (кумадин) Таблетки по 2 мг	По свойствам напоминает син- кумар, но отли- чается большей активностью и быстрым нача- лом действия	Существенно не отличают от таких для синкумара	Существенно не отличаются от таких для синкумара
ПЕЛЕНТАН (этилбискум- ацетат, не- одикумарин, тромексан) LECIVA Таблетки по 300 мг (10 шт. в упаковке)	С альбуминами плазмы связы- вается 90 % препарата. Пе- риод полувы- ведения – 2,5 ч Проникает через плаценту С грудным мо- локом выводит- ся в виде неак- тивных метаболитов Назначается 2 – 3 раза в сутки Требует посте- пенной отмены	Наблюдается пример- но у 10 % пациентов Тошнота, диарея, кро- воточивость десен, гематурия, аллерги- ческие реакции, некр- роз кожи, лихорадка, алопеция При возникновении значительного крово- течения – отмена и введение витамина К и/или свежеморо- женной плазмы; при некрозе – отмена препарата, в других случаях достаточно уменьшения дозы или временной (2 – 3 дня) отмены	<i>Абсолютные:</i> геморрагические диате- зы, кровотечения; гемор- рагический инсульт; на- рушение функции печени; язвенная болезнь желуд- ка и ДПК; туберкулез и опухоли легких; неспе- цифический язвенный колит; повышенный фиб- ринолиз (острый пан- креатит и опухоли под- желудочной железы; вмешательства на матке и простате); травмы, предоперационные со- стояния; неонатальный возраст <i>Относительные:</i> застойная сердечная недостаточность; арте- риальная гипертензия с риском кровоизлияния в мозг; инфаркт миокарда при высоком АД; наруше- ние функции почек; сеп- сис; послеродовый пери- од; лактация
ФЕНИЛИН Таблетки по 30 мг	Начало действия через 8 – 10 ч, максимальный эффект – через 24 – 30 ч после однократного применения	Кроме приведенных выше – окрашивание ладоней в оранжевый, мочи – в розовый цвет, которое пере- словлено переходом фенилина в зольную форму (не опасно)	Существенно не отличаются от таких для синкумара
ОМЕФИН Таблетки по 50 мг (10 шт. в упаковке)	Имеет дейст- вие более бы- строе и более длительное по сравнению с фенилином и пелентаном	Существенно не отличаются от таких для фенилина	Существенно не отличаются от таких для фенилина

Антикоагулянты непрямого действия для профилактики ТЭО назначают в акушерской практике по серьезным показаниям и в основном в послеродовом периоде. Это связано с тем, что непрямые антикоагулянты проникают через плаценту и обладают тератогенным и эмбриотоксическим эффектами. В исключительных случаях их применение ограничено II триместром беременности, когда завершен органогенез. Антикоагулянты непрямого действия снижают свертываемость крови в организме в результате угнетения синтеза витамин-К-зависимых прокоагулянтов – факторов II, VII, IX, X, а также антикоагулянтов – PC и PS.

Родильницам с высоким риском ТЭО антикоагулянты непрямого действия (фенилин, пелентан, синкумар) сначала назначают в сочетании с гепарином, а затем переходят только на антикоагулянты непрямого действия. Вопрос о необходимости включения антикоагулянтов непрямого действия в схему профилактики и о длительности их применения решается совместно с хирургами. Обязательными условиями лечения непрямыми антикоагулянтами являются строгий контроль тромбопластинового времени (или тромботеста) и определение в моче эритроцитов. При назначении антикоагулянтов непрямого действия в послеродовом периоде тромбопластиновое время определяют до назначения антикоагулянтов и в первые 4 – 5 дней лечения ежедневно, а в последующие дни – через день, до прекращения лечения. Обычно лечение антикоагулянтами непрямого действия продолжают не менее 2 – 3 недель М.В. Костылев и соавт. (2001) предлагают следующие схемы лечения антикоагулянтами непрямого действия (табл. 10.15).

*Таблица 10.15*

**Длительность терапии венозных тромбозов  
антикоагулянтами непрямого действия**

Категория пациентов	Длительность терапии
Первый случай тромбоза в случае факторов риска кратковременного действия (хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, гормональная терапия) Первый случай тромбоза при резистентности к активированному PC по гетерозиготному типу	3 – 6 мес (следует учитывать возраст и наличие сопутствующей патологии)
Первый случай тромбоза неясной этиологии	6 – 12 мес (то же)
Повторный тромбоз любой этиологии Первый случай тромбоза у больных с онкопатологией, дефицитом антитромбина, PC и PS, антикардиолипиновыми антителами, резистентностью к APC по гомозиготному типу	Не менее 12 мес Максимальный срок не ограничен

В случаях, когда существуют противопоказания к применению не прямых антикоагулянтов (беременность, недавние нейрохирургические вмешательства, хронический алкоголизм) или нет возможности осуществлять регуляр-

ный лабораторный контроль, альтернативой их назначения является продолжение применения НМГ на срок до 3 мес. Сравнение результатов длительного применения НМГ и непрямых антикоагулянтов свидетельствует, что частота повторных ТГВ при использовании варфарина уступает такой для эноксапарина (40 мг один раз/сут) и дальтепарина (5000 МЕ один раз/сут) при практически одинаковом риске возникновения кровотечений. Вместе с тем доказано большую эффективность фраксипарина (0,1 мл/кг массы один раз/сут) по сравнению с аценокумаролом (INR = 2,0 – 3,0).

При передозировке препаратов следует прекратить применение антикоагулянтов или уменьшить дозу. Антидотом гепарина является протамин-сульфат. Антидотом непрямых антикоагулянтов является витамин К (викасол). Рекомендуется также внутривенное введение кальция хлорида, криоплазмы.

Вводить протамин-сульфат рекомендуется только при выраженных кровотечениях. При передозировке стандартного гепарина протамин-сульфат вводят в соотношении 1:1 с учётом концентрации гепарина, которая приводит к гипокоагуляции и повышению максимальной амплитуды АКТ до 60%. При передозировке НФГ 0,5 мл 1% раствора протамин-сульфата нейтрализует приблизительно 0,1 мл гепарина.

В случае возникновения кровотечения на фоне лечения антикоагулянтами непрямого действия больным вводят препараты витамина К для восстановления нормального состояния системы гемостаза, а также свежезаготовленную или свежемороженную плазму. Лабораторный контроль осуществляют на основании определения тромбoplastинового времени.

Скорость снижения концентрации факторов зависит от периода циркуляции их в организме. Содержание в плазме, гемостатический минимум и период полураспада К-факторов протромбинового комплекса представлены в табл 10.16.

Таблица 10.16

Свойства факторов протромбинового комплекса

Фактор	Название	Содержание в плазме, г/л (% активности)	Гемостатический минимум, %	Период полураспада, ч
II	Протромбин	0,07 (70 – 120)	40%	48 – 96
VII	Проконвертин	0,05 (80 – 130)	5 – 10%	4 – 6
IX	Фактор Кристмаса (антигемофильный глобулин В,	0,003 – 0,005 (70 – 120)	20 – 30%	15 – 30
	PTC – плазменный тромбопластиновый компонент),			
X	Фактор Стюарта – Прауэра	0,001 (80 – 120)	10 – 20%	24 – 40



При лечении непрямыми антикоагулянтами сначала уменьшается содержание фактора VII, потом IX, X и II. Через 4 – 7 дней их концентрация достигает одинакового уровня, обеспечивая тем самым необходимый антикоагулянтный эффект (стабильный протромбиновый индекс).

Применение антагонистов витамина К часто являются следующим этапом антикоагулянтной терапии при тромбозах, а также постоянным профилактическим методом при имплантированных клапанах и сосудах. Лечение, как правило, начинают со середины поддерживающей дозы, которая обеспечивает достижение необходимой гипокоагуляции через 4 – 6 дней. Для контроля за терапией используют протромбиновое время и протромбиновый индекс, который должен составлять 40 – 60%. При ПТИ ниже 40% нарушается коагуляция и возникает риск геморрагий, при ПТИ выше 60% – риск тромбообразования.

Антикоагулянтная доза и кратность приёма зависят от препарата и периода его полураспада (табл. 10.17).

*Таблица 10.17*

**Характеристика препаратов – антагонистов витамина К**

Коммерческое название	Время полураспада, ч	Доза в таблетке, мг
<i>Препараты с коротким периодом полураспада</i>		
Синкумар	8 – 9	2
Синтром (аценокумарол)	8 – 9	4
Пелентан	8 – 9	300
Мини-синтром (аценокумарол)	8 – 9	1
Фениндион	5 – 10	50
<i>Препараты с длинным периодом полураспада</i>		
Апегмон (тиокумарол)	24	4
Превискан (флуиндон)	30	20
Варфарин	35 – 45	5

При подборе дозы перорального антикоагулянта следует периодически определять АЧТВ; оптимальными являются значения, которые превышают референтные величины в 1,5 – 2,5 раза. Меньшие результаты свидетельствуют о недостаточной гипокоагуляции, что можно наблюдать при гиперактивации факторов во внутреннему механизму (чаще всего VIII фактора), в этом случае необходимо увеличить дозу препарата.

Для быстрого достижения антикоагулянтного эффекта одновременно назначают гепарин и значительно большую дозу антикоагулянта. В этом случае необходим контроль гепаринотерапии по АЧТВ, а также ежедневный мониторинг пероральных антикоагулянтов по протромбиновому времени и протромбиновому индексу. При достижении необходимого терапевтического уровня, который оценивается по значениям протромбинового индекса, переходят на поддерживающую дозу препарата, а гепарин отменяют только тогда, когда поддерживающая доза непрямого антикоагулянта не менее двух дней подряд обеспечивает необходимый уровень гипокоагуляции.

Протромбиновое время дает возможность оценить внешний механизм свёртывания путём определения времени появления фибринового сгустка при добавлении избытка тканевого тромбопластина и показывает активность в отношении контрольного референтного протромбина. Протромбиновое время зависит от содержания и активности факторов I, II, V, VII, X. Референтные величины протромбинового времени зависят от активности тромбопластина, который применяют для выполнения метода (табл. 10.18).

Таблица 10.18

**Влияние активности тромбопластина  
на референтные величины протромбинового времени**

Значения ISI	Референтные величины ПТВ, с
1,0 – 1,5	13 – 17
1,7 – 2,1	11 – 14
2,4 – 2,8	11 – 13

Используют протромбиновый индекс (ПТИ), который определяется по формуле:

$$\text{ПТИ} = \frac{\text{Референтная величина (с)}}{\text{Протромбиновое время (ПТВ) при исследовании больного (с)}} \cdot 100\%$$

Референтная величина – это время, установленное лабораторией для смеси нормальных сывороток при использовании тромбопластина определённой активности.

В клинической практике используют тромбопластин, имеющий разные референтные величины, поэтому введён международный индекс чувствительности (International Sensitivity Index – ISI), характеризующий активность применённого тромбопластина. В 1977 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве основного международного референтного препарата принят человеческий мужской тромбопластин с активностью ISI=1,0. Индекс чувствительности человеческого или кроличьего тромбопластина, который поставляется на рынок разными производителями, указывается на этикетке и может колебаться от 1,0 до 2,8.

С целью стандартизации результатов ПТВ при использовании тромбопластина различной активности по рекомендации ВОЗ используется международный нормализационный индекс (International Normalised Index – INI), который учитывает влияние применённого тромбопластина на величину протромбинового времени.

Международный индекс чувствительности (МИЧ) – это величина, отражающая чувствительность специфического тромбопластина к снижению факторов свёртывания, зависящих от витамина К. Более чувствительный тромбопластин вызывает более медленную активацию факторов свёртывания и более выраженное увеличение протромбинового времени для определённой степени снижения факторов свёртывания. И наоборот,

менее чувствительный тромбопластин активирует остаточные факторы свёртывания быстрее и вызывает менее выраженное удлинение ПТВ, несмотря на такую же степень снижения факторов свёртывания. Поэтому, если лаборатория использует более чувствительный тромбопластин, для поддержания ПТВ в желаемых границах необходима более низкая доза антикоагулянта, чем при использовании менее чувствительного тромбопластина. Например, если в лаборатории используют высокочувствительный тромбопластин, то у больного, имеющего риск образования тромбов, результат протромбинового индекса может быть в желаемых границах. И наоборот, если лаборатория использует менее чувствительный тромбопластин, тот же показатель протромбинового индекса можно получить у больного, который на самом деле имеет риск кровотечения.

Причиной колебания МИЧ для разных видов тромбопластина являются отличия в производстве, источнике и методе приготовления. Поэтому нельзя сравнивать результаты протромбинового индекса, полученные при использовании разных тромбопластинов. Более точные результаты, чем определение протромбинового индекса, значение которого является максимально точным при применении очень чувствительных тромбопластинов с МИЧ около 1,0, обеспечивает, как правило, применение международного нормализационного индекса (МНИ).

Расчёт МНИ – это экспоненциальная математическая трансформация протромбинового индекса в "корректирующее значение". МНИ базируется на протромбиновом индексе пациента и МИЧ (рассчитывается производителем и должен быть отмечен на флаконе или упаковке с тромбопластином):

$$\text{МНИ} = \frac{\text{ПТВ пациента}}{\text{Средний контроль ПТВ (чувствительность тромбопластина)}} \cdot \text{МИЧ}$$

Большинство лабораторий выполняют этот расчёт и получают значение МНИ, а также величину протромбинового времени в секундах. Использование МНИ имеет несколько преимуществ:

- возможность постоянной регуляции антикоагулянтной терапии;
- преимущества для больных, которые используют разные типы тромбопластинов;
- стандартизацию антикоагулянтной терапии в клинических исследованиях и научных публикациях;
- потенциальное снижение риска кровотечений или ТЭО, сопровождающих пероральную антикоагулянтную терапию.

**Рекомендуемые колебания МНИ при пероральной антикоагулянтной терапии.** Терапевтические колебания МНИ, предложенные С.I. Scott, A. Dennis (1995), представлены в табл. 10.19; рекомендуется поддерживать МНИ в пределах 2,0 – 3,0 при всех показаниях, кроме механических протезов клапанов, при которых необходим несколько более высокий МНИ.

**Рекомендуемые МНИ при лечении непрямыми антикоагулянтами  
различных патологических состояний**

Показания	МНИ
Профилактика венозного тромбоза	2,0 – 3,0
Лечение венозного тромбоза	2,0 – 3,0
Лечение тромбозмобили легочной артерии	2,0 – 3,0
Предупреждение системных эмболий	2,0 – 3,0
Тканевые клапаны сердца	2,0 – 3,0
Острый инфаркт миокарда (предупреждение системной эмболии)	2,0 – 3,0
Поражение клапанов сердца	2,0 – 3,0
Мерцательная аритмия	2,0 – 3,0
Повторная системная эмболия	2,0 – 3,0
Механические протезы клапанов сердца (высокий риск)	2,5 – 3,5

После проведения оценки риск – польза можно выбрать одну из таких тактик лечения:

- прекратить терапию пероральными антикоагулянтами за несколько дней до операции (в амбулаторных условиях), чтобы протромбиновое время нормализовалось к моменту операции;
- снизить дозу пероральных антикоагулянтов, чтобы несколько уменьшить протромбиновое время к моменту операции;
- прервать терапию пероральными антикоагулянтами (в стационарных условиях) и начать гепаринотерапию. Введение гепарина прекращают за 4 часа до операции и восстанавливают с непрямыми антикоагулянтами после операции;
- отменить пероральные антикоагулянты и перейти на НМГ в профилактической дозе, которые можно принимать и при оперативных вмешательствах; после операции дозу увеличить.

**Осложнения при антикоагулянтной терапии.** При передозировке или высокой чувствительности к антикоагулянтам могут возникать гемorragии различной локализации и тяжести (кровоточивость слизистой, гематурия, кровотечения). Длительная гепаринотерапия может угнетать синтез надпочечниками минералокортикоидов, в том числе альдостерона, что способствует развитию гиперкалиемии и гипонатриемии. Это следует учитывать при комплексной терапии с препаратами калия, ингибиторами ангиотензинпревращающих ферментов, антиальдостероновыми диуретиками.

Фенилин может обуславливать окрашивание мочи в розовый цвет, оранжевую окраску ладоней, что связано с переходом его в энольную форму. Это не считается осложнением.

Приём кумарина и дикумарина может сопровождаться головными болями, тошнотой, диспепсическими явлениями.

Следует отметить, что некоторые препараты могут усилить или ослабить эффект непрямым антикоагулянтов и, соответственно, снизить или повысить ПТИ и МНИ. При приёме этих препаратов необходимы дополни-

тельные исследования ПТИ. В табл. 10.20 представлены препараты, усиливающие и снижающие эффект пероральных антикоагулянтов, что нужно учитывать при их назначении и контроле во время проведения профилактической терапии.

*Таблица 10.20*

**Лекарственные средства, усиливающие и снижающие эффекты пероральных антикоагулянтов**

<b>Препараты, усиливающие эффект пероральных антикоагулянтов:</b>	<b>Препараты, ослабляющие эффект пероральных антикоагулянтов:</b>
Салицилаты	Нафцилин
Сульфаниламиды	Рифампицин
Метронидазол	Гризеофульвин
Тетрациклины	Холестирамин
Хининидин	Антациды
Опиоидные анальгетики	Барбитураты
Никотиновая кислота	Карбамазепин
Триметоприм (сульфометоксазим) Эритромицин	Хлордиазепоксид
Изониазид	Сукральфат
Флюконазол	Нейролептики
Амиодарон	Сердечные гликозиды
Пропафенола гидрохлорид	Транквилизаторы
Пропранолола гидрохлорид	Диуретики
Фенилбутазон	Глюкокортикоиды
Пироксикам	Пероральные контрацептивы
Циметидин	Антигистаминные средства
Омепразол	Энтеральное питание с высоким содержанием витамина К
Этакридиновая кислота и др.	

Кроме того, одновременный приём салицилатов, гормонов, гипотензивных препаратов может приводить к нарушению проницаемости сосудистой стенки и изменить реакцию на приём антикоагулянтов.

**Препараты гепарина в терапии варикозной болезни и ТЭО**

*В терапии и профилактике варикозной болезни и ТЭО широко используют местные препараты гепарина и гепариноиды. Ниже приводим краткие характеристики по показаниям и методикам применения наиболее эффективных и широко используемых препаратов гепарина для местного применения.*

**Лиотон® 1000 гель (Lioton® 1000 gel).** Лиотон 1000 гель является единственным топическим препаратом, содержащим высокую концентрацию гепарина (1000 ЕД в 1 г препарата), иммобилизованного на гелевой матрице. Последняя способствует быстрому проникновению и медленному высвобождению гепарина в коже и подкожной клетчатке, чем достигается длительный локальный терапевтический эффект. Возможность дозирования гепарина, входящего в состав лиотон-геля (1см = 1г = 1000 ЕД гепарина), обес-

создает условия для создания терапевтической концентрации активного вещества в зонах кожи с нарушенной трофикой и по ходу варикозных вен.

**Показания к применению:** варикозное заболевание вен и связанные с ним осложнения, тромбозы поверхностных ран, флеботромбоз, осложнения после хирургических операций на венах, локализованные инфильтраты и отеки, травмы, ушибы (в том числе ткани мышц, сухожилий, суставов), подкожные гематомы.

**Способ применения и дозы:** выдавить из тубы на пораженный участок кожи полоску геля длиной 3 – 10 см и осторожно втирать в кожу. Процедуру повторять 3 – 4 раза/сут. В начале использования возможно легкое раздражение кожи и явления гиперкератоза в местах аппликации препарата.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату.

**Особенности применения:** лиотон 1000® не рекомендуется применять при кровотечениях, а также на открытых ранах, слизистых оболочках и при гнойных процессах. При повышенной предрасположенности сосудов к кровотечениям Лиотон 1000® следует применять с осторожностью. С целью подавления местных активаторов воспаления оправдано локальное применение производных кетопрофена, таких как фастум-гель и профенид-гель.

**ЭЛЛОН гель 0,5 г/100 г + 5000 МЕ/100 г, туба 50 г.** Снижает проницаемость стенок капилляров, что связано с его антигистаминными и анти-серотониновыми свойствами, оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, а также улучшает трофику пораженных тканей. Гепарин, входящий в состав геля, препятствует образованию микротромбов и способствует их резорбции. Препарат при аппликации на кожу хорошо проникает в подкожную клетчатку и другие ткани. Системный эффект при использовании препарата в терапевтических дозах не выявлен.

**Показания к применению:** местные отеки воспалительного или травматического генеза, люмбаго, травмы с подвывихами и гематомами, тендиниты, венозная недостаточность, варикозное расширение вен конечностей, тромбозы.

**Применение:** гель наносят тонким слоем на кожу пораженного участка 1 – 2 раза/сут, не втирая. При язвах голени гель наносят только на окружающие язву участки кожи, не втирая.

**Противопоказания:** геморрагический диатез, тромбоцитопения, гемофилия, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Побочные эффекты:** редко – контактный дерматит с зудом, гиперемией и ощущением жжения кожи; в единичных случаях (главным образом при аппликации препарата на обширные поверхности кожи) возможны повышенная кровоточивость, реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, отек Квинке).

**Особые указания:** не следует наносить гель на облучаемые участки кожи. Препарат можно применять в период беременности и кормления грудью.

**Взаимодействие:** при одновременном назначении с препаратами, снижающими свертываемость, возрастает риск развития геморрагических осложнений.



вам обуславливает болеутоляющий эффект. Свежий запах препарата обеспечивается входящими в состав геля наполнителями: розмариновым и лавандовым маслами, глицерином, полиакриловой кислотой.

**Показания к применению:** болезненная усталость ног, ночные судороги мышц ног, заболевания поверхностных вен (варикозное расширение, флебит).

**Способ применения и дозы:** наносить тонким слоем по ходу измененных вен, а также на отечные и болезненные области 3 – 4 раза/сут. Втирание не является необходимым, а в случае воспалительных процессов даже нежелательно. Содержит спирт, поэтому следует избегать его попадания на слизистые оболочки, открытые раны, мокнущую экзему.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов геля.

**Побочное действие:** очень редкие аллергические или псевдоаллергические реакции (*vasculitis allergica*).

**Особые указания:** после нанесения на кожу гель незаметен и не вызывает окрашивания или прилипания. Содержит спирт, поэтому следует избегать его попадания на слизистые оболочки, открытые раны, мокнущую экзему.

**Гепатромбин® 30000 (Hepathrombin® 30000).** Гель или мазь в *тубах по 40 г.*

**Фармакологическое действие:** при местном применении гепарин препятствует образованию тромбов, обладает противоотечным и противовоспалительным действием, улучшает местный кровоток. Алантоин оказывает противовоспалительное действие, стимулирует обменные процессы в тканях и способствует пролиферации клеток. *D-Пантенол* улучшает всасывание гепарина, стимулирует грануляцию и эпителизацию тканей. Эфирные масла оказывают антисептическое и обезболивающее действие.

**Показания:** профилактика и лечение тромбозов, тромбофлебитов, варикозно расширенных вен, язвы голени при местном нарушении кровообращения

**Применение:** на пораженные участки 1 – 3 раза/день наносят столбик мази длиной 5 см. При лечении заболеваний вен препарат применяют в виде повязок с мазью. При варикозных язвах мазь наносят в виде кольца шириной около 4 см. При лечении фурункулов и карбункулов слой мази наносят с разглаженным марлевым компрессом 2 раза/день.

**Побочное действие:** аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивница, ангионевротический отек.

**Противопоказания:** непереносимость компонентов, входящих в состав гепатромбина.

**Особые указания:** препарат в форме геля наносят только на неповрежденную кожу. При появлении аллергической реакции препарат должен быть сразу отменен.

### **Гепарибене-СА (Heparibene-CA)**

**Состав и форма выпуска:** 0,2 мл раствора для инъекций содержат 5000 МЕ кальциевой соли гепарина натрия; 5 ампул по 0,2 мл или 0,8 мл в



## Специфическая профилактика тромбозов

упаковке; в 1 шприц-тюбике с раствором для инъекций содержится 5000 МЕ кальциевой соли гепарина натрия; 10 шприц-тюбиков в упаковке.

**Фармакологические свойства:** антикоагулянт прямого действия. Блокирует биосинтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Угнетает активность гиалуронидазы, в некоторой степени активизирует фибринолитические свойства крови, улучшает коронарный кровоток, обладает гиполипидемическим действием.

**Показания к применению:** профилактика и лечение различных тромбозов и эмболий, в том числе при инфаркте миокарда, тромбозе и эмболии сосудов, при оперативных вмешательствах; в качестве антикоагулянта при применении экстракорпорального кровообращения.

**Способ применения и дозы:** дозу определяют индивидуально. Для профилактики тромбозов и эмболий рекомендуют подкожную инъекцию препарата. Предоперационная и послеоперационная профилактика ТЭО: за 2 ч до операции подкожно вводят 5000 – 7000 МЕ препарата, после операции – 5000 – 7000 МЕ каждые 8 – 12 ч. Продолжительность введения зависит от показаний. Профилактика тромбозов и эмболий: обычно 5000 – 7000 МЕ каждые 8 – 12 ч. Профилактика повторного тромбоза при остром инфаркте миокарда: 7500 МЕ 2 – 3 раза/сут или 10 000 – 12 500 2 раза/сут подкожно. В случае тромбоза кровеносных сосудов рекомендуют внутривенную инфузию.

**Доза для взрослых:** в начале лечения – 5000 – 10 000 МЕ, в дальнейшем – 25000 – 40 000 МЕ/сут (примерно 300 – 600 МЕ/кг в сутки). Постоянную инфузию производят с помощью перфузора. Если постоянно проводить инфузию невозможно, в качестве альтернативы можно выбрать внутривенное введение (из-за короткого периода полураспада препарат вводят каждые 4 – 6 ч, разделив дозу на несколько введений). При использовании аппаратов экстракорпорального кровообращения дозу препарата следует подобрать индивидуально.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, геморрагический диатез, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, внутреннее кровотечение, острый геморрагический панкреатит, тяжелая форма АГ.

**Побочное действие:** возможны повышенная кровоточивость, тромбоцитопения, остеопороз при длительном применении.

**Особые указания:** женщинам, которым в период беременности проводили терапию гепарином, абсолютно противопоказана эпидуральная анестезия во время родов. Необходимо врачебное наблюдение за пациентами пожилого возраста, прежде всего женщинами, при одновременном применении препарата с фибринолитиками, пероральными антикоагулянтами или ацетилсалициловой кислотой. Лечение препаратом следует проводить под контролем времени свертывания крови.

**Передозировка:** проявляется носовыми кровотечениями, гематурией, меленой, петехиальной сыпью, снижением гематокрита. **Лечение** в случае легкой передозировки: снижение дозы или временная отмена препарата. В случае опасных для жизни кровотечений в качестве антидота применяют

протамина сульфат (1 мг протамина сульфата нейтрализует действие 100 МЕ гепарина). В течение 90 мин после внутривенного применения гепарина следует ввести 50% рассчитанной дозы протамина, 25% дозы – в последующие 3 ч.

### **Дезагреганты**

В связи с тем, что тромбоциты играют фундаментальную роль не только в образовании гемостатического тромба у места повреждения стенки сосудов, но и в патогенезе тромбозов, для профилактики ТЭО необходимо назначение препаратов, снижающих адгезивность и агрегацию тромбоцитов, – *дезагрегантов*. Из большого количества дезагрегантов наибольшее распространение в профилактике тромбозов в акушерской практике получили препараты, ингибирующие простагландинсинтетазу (ацетилсалициловая кислота, индометацин), активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы (курантил, трентал, препараты никотиновой кислоты, компламин, спазмолитики), а также мембраностабилизирующие антиагреганты – реополиглюкин и другие низкомолекулярные декстраны (В.М. Сидельникова и соавт., 1999).

**Ацетилсалициловая кислота.** Применение аспирина сопряжено с положительными (ингибирование в тромбоцитах синтеза эндопероксидазы и тромбоксана  $A_2$  из арахидоновой кислоты) и отрицательными (подавление образования в сосудистой стенке простациклина, препятствующего адгезии тромбоцитов) эффектами. Аспирин блокирует также циклооксигеназу (ЦОГ) клеток сосудистой эндотелия, которые вырабатывают антиагрегант простациклин, но ЦОГ менее чувствительна к ацетилсалициловой кислоте и нарушение ее функционирования имеет обратимый характер.

Для профилактики тромбозов беременным и родильницам ацетилсалициловую кислоту назначают в малой дозе: 400 – 500 мг/сут. Эта доза является достаточной для ингибирования циклооксигеназы и антиагрегационного действия ацетилсалициловой кислоты. Предпочтение следует отдавать назначению аспирина в комбинации с малыми дозами НГ и НМГ, а также с непрямыми антикоагулянтами и декстранами. В этом случае действие последних потенцируется (G.P. Clagett, F.A. Anderson, M.N. Levine et al., 1992). Аспирин следует принимать только в малых дозах и с осторожностью в связи с противоречивыми данными относительно его эмбриотоксического действия.

**Фармакокинетика:** после приема ацетилсалициловой кислоты начинается преобразование ее в основной метаболит – салициловую кислоту. Из пищеварительного канала ацетилсалициловая и салициловая кислоты абсорбируются почти полностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 10 – 12 мин для ацетилсалициловой и через 0,5 – 2 ч для салициловой кислоты. Ацетилсалицилат также метаболизируется печенью. Метаболитами также являются глицинконъюгат салициловой кислоты, гентизиновая кислота и ее глицинконъюгат. Препарат в виде метаболитов выводится почками. Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет 20 мин, салициловой – зависит от дозы (2 ч для 0,5 г).

**Побочное действие:** тошнота, анорексия, боль в животе, эрозивно-язвенные поражения пищеварительного канала (вплоть до кровотечений), тромбоцитопения, анемия, аллергические реакции.

Самыми распространенными препаратами для профилактики венозных тромбозов являются **аспикард** (БХФЗ) или **аспирин кардио** (BAYER) и **аспифат** (LISAPHARMA). Покрытие первых двух препаратов защитной оболочкой и введение в состав последнего сукральфата для защиты слизистой пищеварительного канала снижают риск осложнений.

**Противопоказания:** язвенная болезнь желудка и ДПК в стадии обострения; повышенная чувствительность. С осторожностью назначают пациентам с бронхиальной астмой, подагрой, беременным на протяжении III триместра.

**Дозирование и режим введения:** с целью профилактики венозных тромбозов у пациенток гинекологического стационара препараты назначают 1 раз/сут:

- аспирин кардио – 100 или 300 мг;
- аспикард – 300 мг;
- аспифат – 100 или 325 мг.

Никотиновую кислоту применяют в дозе 1 мг/кг (70 – 100 мг) три раза в сутки. Компламин назначают по 150 мг три раза в сутки, курантил – по 25 – 50 мг, трентал – по 100 – 200 мг также три раза в сутки.

**Курантил** подавляет активность фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, активирует аденилатциклазу, что способствует накоплению цАМФ и аденозина в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращая их инактивацию. Повышение концентрации цАМФ в гладкой мускулатуре сосудов вызывает их расслабление. При накоплении цАМФ в тромбоцитах предупреждается их агрегация, адгезия и освобождение активаторов агрегации, факторов свертывания и вазоконстрикторов, в то время как кальций удерживается в связанном состоянии в мембранных структурах. Кроме того, курантил влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивает синтез простаглицина в сосудистой стенке и уменьшает синтез тромбоксана  $A_2$  в тромбоцитах путем подавления тромбоксансинтетазы. Это также приводит к уменьшению адгезии тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, увеличению длительности жизни тромбоцитов.

Препарат также потенцирует антиагрегантный и сосудорасширяющий эффекты эндотелиального релаксирующего фактора, тормозит агрегацию эритроцитов и в меньшей степени обладает фибринолитическим действием в результате освобождения плазминогена из стенки сосудов. Курантил не повышает тонус матки, улучшает почечный, коронарный и мозговой кровоток, нормализует КОС – КОР, уменьшает периферическое сопротивление, повышает сократительную способность миокарда. Курантил не обладает эмбриотоксическим эффектом.

Курантил улучшает маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток, а также обладает иммуностимулирующим действием благодаря индукции биосинтеза интерферона.

**Показания:** тромбофилические состояния, плацентарная недостаточность, поздние гестозы, поражения почек, геморрагические васкулиты и др.

**Противопоказания:** острый инфаркт миокарда, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, нестабильная стенокардия, субаортальный стеноз аорты, декомпенсированная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, тяжелый геморрагический синдром.

**Безопасность:** возможно использование на протяжении всей беременности, положительно влияет на плод.

**Побочные эффекты:** тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, диарея, снижение артериального давления, общая слабость.

**Дозировки:** выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой (содержат по 25 или 75 мг дипиридамола). Курантил N отличается от курантила в драже более полным и быстрым высвобождением действующего вещества, так как содержит меньшее количество гидрофобных веществ, что ускоряет растворение таблетки.

Назначается внутрь 3 – 4 раза/сут. При этом из пищевого рациона следует исключить кофе, крепкий чай, ксантинсодержащие продукты.

**Декстраны** по своему химическому строению принадлежат к классу полисахаридов, состоящих из  $\alpha$ -D-глюкозы. В практическом здравоохранении используют в основном декстран-40 (реомакродекс, реополиглюкин – молекулярная масса 40 000 Да) и декстран-70 (макродекс, полиглюкин – молекулярная масса 70 000 Да).

Противотромботическое действие декстранов обусловлено их положительным влиянием на стенку сосудов, гемодинамику, функциональное состояние системы гемостаза, а также улучшением реологических свойств крови. При внутривенном введении декстрана его молекулы прилипают к поверхности сосудов, особенно в местах повреждения, адсорбируются на тромбоцитах и эритроцитах. В результате этого на внутренней поверхности сосудистой стенки и мембране тромбоцитов образуется мономолекулярный слой, препятствующий агрегации тромбоцитов и прилипанию их к сосудистой стенке. Мономолекулярный защитный слой увеличивает электрический потенциал тромбоцитов и препятствует их взаимодействию с плазменными факторами свертывания, в частности, с VIII фактором (D.Bergqvist, 1990).

Результатом эффектов декстранов является увеличение текучести крови, а значит, регионального и системного кровотока, что уменьшает явления стаза (В.П. Балуда и соавт., 1992; D.Bergqvist, 1990). Для профилактики ТЭО декстраны могут быть использованы накануне родов, на протяжении послеродового – раннего послеродового периода, а также в первые 2 – 3 суток после родов.

Применение декстранов сопряжено с возможностью возникновения побочных реакций: сердечная и почечная недостаточность, аллергические и анафилактические реакции. Первые обусловлены гиперволемическим действием препаратов, поэтому их суточная доза не должна превышать: декстраны-40 – не более 1,5 г/кг; декстраны-70 – не более 1,0 г/кг массы тела пациентки в сутки.

**Вещества, восстанавливающие антитромбогенные свойства стенки сосудов.** Снижение антитромбогенной активности стенки сосудов является одним из ведущих факторов риска возникновения тромбоза и может привести к усиленному отложению тромбоцитов на стенке сосудов, локальной активации системы гемостаза и тромбозу. Для восстановления антитромбогенной активности стенки сосудов могут быть использованы следующие препараты: курантил (по 25 мг 3 раза в день), фитин (по 0,25 г 3 раза в день), глутаминовая кислота (по 0,25 г 3 раза в день), витамин Е (100 мг в день). Для профилактики ТЭО вышеперечисленные препараты следует назначать за 2 недели до предполагаемых родов и продолжать еще 2 – 3 недели после родов.

К лекарственным средствам профилактики относится также назначение ангиопротекторов. Внутрь рекомендуется применение диовенора-600, эскузана, венорутонa, гинкор форте; местно используют троксевазин.

**К ангиопротекторам** относят:

- биофлавоноиды – препараты, содержащие рутозид, диосмин, троксерутин и их комбинации;
- прочие капилляростабилизирующие средства – эсцин и комбинации с ним, кверцетин и другие препараты.

**Биофлавоноиды.** *Детралекс* содержит в своем составе растительные биофлавоноиды диосмин и гесперидин. Активные ингредиенты препарата подвергаются специальной высокотехнологической обработке с целью микронизации. При этом размер стандартных частиц диосмина снижается до 2 мкм. Тем самым достигается гораздо более быстрое и полное всасывание препарата при пероральном введении и существенное увеличение его биодоступности.

В экспериментальных условиях был наглядно продемонстрирован венононизирующий эффект детралекса. С помощью этого препарата растяжимость варикозных вен под действием норадреналина приближается к нормальному величинам. Помимо флеботонического действия *детралекс* обладает ярко выраженным положительным воздействием на лимфатический дренаж. Повышая частоту перистальтики лимфатических сосудов и увеличивая онкотическое давление, он способствует существенному увеличению оттока лимфы из пораженной конечности. Не менее важным эффектом, реализующимся при использовании детралекса, является предотвращение миграции, адгезии и активации лейкоцитов – важного звена патогенеза трофических расстройств при ХВН.

**Показаниями к применению** является лечение функциональной и органической хронической венозной недостаточности нижних конечностей, сопровождающейся ощущением тяжести, болью, судорогами в ночное время, трофическими нарушениями; лечение хронического и острого геморроя.

Детралекс назначают в суточной дозе по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в день, причем после первой недели лечения возможен однократный прием 2 таблеток. При остром геморрое назначают до 6 таблеток в сутки (в 1 – 2 приема) первые 4 дня, затем по 4 таблетки в сутки в течение 3 дней.

Обычно в этот срок выявляется положительная динамика: купируются ночные судороги, боль, чувство тяжести, уменьшаются отеки. Считается,

что минимальная продолжительность курса должна составлять не менее 2 месяцев. При тяжелых формах ХВН прием препарата может быть продолжен до полугода и более. В этом случае регистрируется более стойкий и выраженный терапевтический результат. Важным достоинством детралекса является возможность его использования при прогрессировании лимфовенозной недостаточности у беременных.

*Противопоказанием* к назначению препарата является повышенная чувствительность к нему. Из побочных действий в редких случаях возможны диспепсические явления или нейровегетативные проявления, не требующие отмены препарата. Возможно применение препарата в *период беременности*. При лечении препаратом *кормление грудью* не рекомендуется.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и передозировка* не отмечены.

А.В. Мурашко (2002) исследовал детралекс для лечения хронической венозной недостаточности во время беременности у 200 пациенток. Применение препарата сопровождалось субъективным и объективным улучшением состояния пораженной конечности, уменьшало отеки, болезненность, неприятные ощущения в ногах. Автор приходит к выводу о том, что детралекс является высокоэффективным препаратом выбора при лечении хронической венозной недостаточности во время беременности.

#### **Венорутон 300/Венорутон® форте.**

Капсулы по 300 мг, № 50 и таблетки по 500 мг, № 30.

*Фармакологические свойства.* Препарат нормализует проницаемость капилляров, укрепляет сосудистую стенку, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает противовоспалительным эффектом. У больных с хронической венозной недостаточностью приводит к уменьшению отечного и болевого синдромов, регрессии трофических нарушений, уменьшению или исчезновению парестезии и судорог. Период полувыведения при приеме препарата внутрь – 24 ч.

*Показаниями* к назначению препарата являются варикозное расширение вен с болевым и отечным синдромом, посттромбэктомический синдром, хроническая венозная недостаточность, геморрой и его осложнения, варикозное расширение вен и геморрой при беременности (начиная со II триместра беременности), трофические нарушения и язвы различной локализации, как дополнительное средство при манипуляциях на варикозно расширенных венах (склерозирование с помощью лекарственных средств или хирургическое удаление).

Обычно назначают по 1 капсуле 2 – 3 раза/сут или по 1 таблетке форте 2 раза/сут (утром и вечером). Продолжительность курса лечения – до 2 мес. Капсулы и таблетки принимают во время еды. В случае необходимости применяемые дозы можно повысить.

*Противопоказания* к назначению препарата: повышенная чувствительность к рутозидам, I триместр беременности.

Возможны *побочные эффекты*: кожно-аллергические реакции, диспепсические явления, головная боль, приливы крови. Указанные побочные эффекты обычно проходят самостоятельно после отмены препарата и не требуют проведения дополнительных лечебных мероприятий.

**Венорутон гель (VENORUTON GEL).** Гель 2% в тубах по 40г.

**Фармакологические свойства:** препарат нормализует проницаемость капилляров, укрепляет сосудистую стенку, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает противовоспалительным эффектом. У больных с хронической венозной недостаточностью приводит к уменьшению отечного и болевого синдромов, регрессии трофических нарушений, уменьшению или исчезновению парестезий и судорог. Гель наряду с противовоспалительным и ангиопротекторным действием оказывает также охлаждающее и успокаивающее действие. Гель не имеет запаха, не оставляет жирных пятен на одежде. После аппликации геля активные вещества проникают в кожу через 30 мин; в подкожную жировую клетчатку – через 2 – 5 ч.

**Показаниями** к назначению препарата являются варикозное расширение вен с болевым и отечным синдромами, посттромбэктомический синдром, хроническая венозная недостаточность, геморрой и его осложнения, варикозное расширение вен и геморрой при беременности (начиная со II триместра беременности), трофические нарушения и язвы различной локализации, как дополнительное средство при манипуляциях на варикозно расширенных венах (склерозирование с помощью лекарственных средств или хирургическое удаление), боль и отечность вследствие травмы. Гель наносят на кожу в месте поражения и легко втирают.

**Противопоказан** при повышенной чувствительности к рутозидам и в I триместре беременности.

**Возможные побочные эффекты:** очень редко – кожно-аллергические реакции, которые обычно проходят самостоятельно после отмены препарата и не требуют проведения дополнительных лечебных мероприятий.

**Диовенор 600 (DIOVENOR 600).** Таблетки по 600 мг, № 30.

**Фармакологические свойства:** венотоническое и ангиопротекторное средство. Уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус и уменьшает явления венозного застоя, повышает резистентность капилляров и снижает их проницаемость, улучшает микроциркуляцию. Диовенор 600 потенцирует вазопрессорное действие адреналина, норадrenalина и серотонина. Сосудосуживающее действие препарата является дозозависимым. Улучшает лимфатический дренаж. На фоне применения препарата повышается систолическое и диастолическое АД при ортостатической гипотензии, возникшей в послеоперационный период, что косвенно подтверждает наличие у него венотонического действия.

После приема внутрь препарат быстро всасывается в пищеварительном канале, максимальная его концентрация в плазме крови устанавливается через 5 ч после приема. Накапливается в полых венах, подкожных венах нижних конечностей, в меньшей степени – в тканях почек, печени и легких. В других тканях организма препарат определяют в незначительном количестве. Избирательное накопление диосмина в области венозных сосудов достигает максимума к 9 ч после приема и длится в течение последующих 96 ч. Выводится препарат в основном с мочой (около 79%), а также с калом (11%) и желчью (2,4%).

Показаниями к назначению препарата являются варикозная болезнь, нарушения венозного кровообращения; симптоматическое лечение геморроя в фазе обострения; повышенная ломкость капилляров. Назначают при венозной недостаточности – по 1 таблетке (600 мг) один раз в сутки утром, до завтрака; для лечения геморроя препарат назначают по 2 – 3 таблетки в сутки во время еды. Курс лечения составляет от 1 до 3 месяцев.

Фармакологическими, экспериментальными и клиническими исследованиями (Р. Саад-Зои, 1979; J. Tort-Grumbach, T. Loysel, 1979; Ф. Зукарелли, 2001) было доказано тонизирующее действие диовенора на стенки вен за счет уменьшения растяжимости вен. В частности, при проведении газовой плетизмографии было выявлено уменьшение емкости вен, объясняемое уменьшением их диаметра. Препарат уменьшает венозную застой, повышает резистентность капилляров и уменьшает их проницаемость, что способствует улучшению микроциркуляции. Положительные эффекты Диовенора объясняются также улучшением лимфатического дренажа нижних конечностей. По данным авторов, *диовенор* хорошо переносится беременными женщинами, не оказывает отрицательного воздействия на мать и плод. Препарат эффективен при явлениях венозной недостаточности – боли в ногах, отеках, варикозном расширении вен и телеангиэктазиях.

Авторы назначали диовенор в вышеприведенных дозах при варикозной болезни для профилактики ТЭО у 17 беременных женщин в III триместре беременности. Курсы лечения длились по 3 недели, каждая пациентка получила от 2 до 3 курсов с недельными перерывами. Выраженный положительный клинический эффект наблюдался у 15 пациенток. Он выражался в исчезновении тяжести и болей в ногах, исчезновении отеков, значительном уменьшении проявлений варикоза на нижних конечностях и вульве.

Не было отмечено отрицательного влияния препарата на течение беременности, родов и послеродового периода ни в одном из 17 случаев применения препарата. Все новорожденные не имели отклонений после родов и в первые 6 месяцев наблюдения. Наш первый опыт показывает, что диовенор оказывает быстрый и сильный эффект при лечении варикозной болезни. Этот препарат может быть использован с профилактической и лечебной целью при беременности для профилактики ТЭО (А.Я. Сенчук, 2001).

*Противопоказанием* к приему препарата является повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Из побочных эффектов отмечены диспепсические явления.

*Особые указания:* имеются данные о возможной эффективности препарата для профилактики кровотечений, возникающих вследствие применения внутриматочных контрацептивных средств и в результате проведенной флебэктомии. Экспериментальные исследования на животных не выявили тератогенного эффекта препарата. В клинической практике также не обнаружено его отрицательного воздействия на течение беременности и развития плода. В случае необходимости назначения препарата в период кормления грудью, вскармливание ребенка следует прекратить из-за отсутствия данных о поступлении активного вещества препарата в грудное молоко.



**Анавенол (ANAVENOL).** Драже № 60.

*Фармакологические свойства:* оказывает венотонизирующее действие, понижает проницаемость сосудистой стенки, улучшает микроциркуляцию. Входящий в состав препарата дигидроэргокристин обладает  $\alpha$ -адренолитической активностью, расширяет артериолы, оказывает венотонизирующее действие и тем самым улучшает периферическое кровообращение. Эскулин и рутозид оказывают капилляропротекторное действие.

Компоненты анавенола метаболизируются в организме. Период полувыведения составляет в среднем 25 ч. Действующее вещество дигидроэргокристин проникает через плацентарный барьер, а также поступает в грудное молоко.

*Показаниями* к назначению препарата являются варикозное расширение вен, предварикозный синдром, посттромботический синдром, в качестве вспомогательного средства применяется в составе комбинированной терапии варикозных язв, тромбозов и посттравматических нарушений циркуляции.

Начальная доза составляет 2 драже 3 раза в сутки в течение одной недели, затем дозу снижают до поддерживающей – по 1 драже 3 раза в сутки. Препарат рекомендуют принимать после еды.

*Противопоказанием* к приему препарата является кровотечение.

Из *побочных эффектов* возможны головная боль, головокружение, чувство усталости, тошнота, рвота, диарея, кожно-аллергические реакции (крапивница), отек слизистой оболочки носа, метро- и меноррагия.

**Аэсцин (AESCIN).** Таблетки, содержащие 20 мг эсцина, № 30, № 100.

*Фармакологические свойства:* обладает капилляро- и венопротекторным эффектом. Уменьшает проницаемость стенок капилляров. Эффективен при лечении послеоперационных отеков, ускоряет рассасывание обширных посттравматических гематом и уменьшает лимфостаз, улучшает венозно-лимфатическую циркуляцию, содействуя опорожнению варикозных узлов у больных с заболеванием вен нижних конечностей и недостаточностью кровообращения.

*Показаниями* к назначению являются посттравматический и послеоперационный отек, обширные посттравматические гематомы; предупреждение послеоперационных гематом; заболевания вен нижних конечностей у пациентов с недостаточностью кровообращения. Применяют по 2 таблетки 3 раза/сут после еды с достаточным количеством жидкости.

*Противопоказаниями* являются тяжелые заболевания почек, ХПН, I триместр беременности, повышенная чувствительность к препарату.

*Побочные эффекты:* возможны ощущение жара, тошнота, тахикардия, кожный зуд, сыпь, крапивница.

**Аэсцин гель (AESCIN GEL).** Гель в тубах по 40 г и 100 г.

*Фармакологические свойства:* входящий в состав геля аэсцин по физико-химическим свойствам является аморфной водорастворимой смесью тритерпеновых сапонинов (эсцигенин, протозэцигенин, барринтогенол С и барринтогенол D), получаемой из семян конского каштана *Aesculus hippocastanum*.

castanum L. Эсцин оказывает противовоспалительное и антиэкссудативное действие, обладает капиллярно- и венопротекторным эффектом. Уменьшает проницаемость стенок капилляров. Эффективен при лечении послеоперационного отека, ускоряет рассасывание обширных посттравматических гематом и уменьшает лимфостаз, улучшает венозно-лимфатическую циркуляцию, содействуя опорожнению варикозных узлов у больных с заболеванием вен нижних конечностей и недостаточностью кровообращения. В состав геля входят также прямой антикоагулянт гепарин натрия и диэтиламина салицилат, оказывающий противовоспалительное действие.

**Показания:** посттравматический и послеоперационный отек, травматические повреждения (ушиб, дисторсия), обширные посттравматические гематомы, местные воспалительные реакции (с отеком или без него), флебит, тромбоз флебит.

**Применение:** гель применяют 3 – 5 раз/сут, нанося тонким слоем, слегка втирая в пораженную область.

**Противопоказания:** тяжелые заболевания почек, ХПН, I триместр беременности, повышенная чувствительность к препарату. Гель нельзя наносить на открытые раны, слизистые оболочки и участки кожи, подвергаемые облучению.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**Особые указания:** участок кожи, на который наносят гель, должен превышать размер пораженной зоны. Массаж, предшествующий применению геля, ускоряет всасывание активного вещества препарата.

### **Веноплант® (Venoplant®)**

**Состав и форма выпуска:** 1 таблетка ретард содержит 263,2 мг сухого экстракта семян конского каштана (4,5 – 5,5:1) с фиксированным содержанием тритерпеновых гликозидов 50 мг в пересчете на безводный эсцин; 20 или 50 таблеток в упаковке. **Прочие ингредиенты:** кальция гидрофосфат, ванилин, кросповидон, эмульсия диметикона, высокодисперсный диоксид кремния, макрогол 4000, магнезия стеарат, метилгидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, метилметакрилат, триметиламмония этилметакрилата хлорид, полисорбат 80, повидон, сахарин натрия, тальк, триэтилцитрат, красители Е-171 и Е-172.

**Фармакологические свойства:** смесь тритерпеновых гликозидов, являющаяся главным ингредиентом сухого экстракта семян конского каштана, оказывает антиэкссудативное действие и уменьшает проницаемость сосудов. Имеются сведения о том, что экстракт семян конского каштана настолько понижает активность лизосомальных ферментов, повышенную при хронических заболеваниях вен, что предупреждается расщепление гликокаликса (гликозаминогликанов) в стенках капилляров. Вследствие уменьшения проницаемости сосудов предупреждается фильтрация низкомолекулярных белков, электролитов и воды в межклеточное пространство. Применяется в качестве ангиопротекторного средства.

**Показания:** заболевания вен нижних конечностей (хроническая венозная недостаточность, характеризующаяся болью и ощущением тяжести в ногах, ночными судорогами икроножных мышц, зудом кожи и отеками).

**Применение:** по 1 таблетке 2 раза в сутки с небольшим количеством жидкости утром и вечером перед едой. Продолжительность применения определяется тяжестью симптомов заболевания.

**Противопоказания** не известны.

**Побочные эффекты:** в отдельных случаях возможны зуд, тошнота и диспепсические явления.

**Передозировка:** симптомы интоксикации при применении экстракта до настоящего времени не наблюдались. После употребления в пищу большого количества конских каштанов наблюдались следующие признаки отравления: беспокойство, сильная рвота и диарея, мидриаз, сонливость, делирий и смерть через 24 – 48 ч вследствие паралича дыхания. В подобном случае рекомендуются следующие терапевтические мероприятия: промывание желудка 0,02% раствором перманганата калия и прием внутрь активированного угля, в дальнейшем – поддерживающая и симптоматическая терапия.

#### **Венозный гель (Venep gel)**

**Состав:** в 100 г геля содержатся фармакологически активные вещества:

*Extractum Hippocastani e. Fructus fluid (D.E. V. 1:1) 3,00 g,*

*Extractum Calendulas florum (D.E. V. 23 – 27:1) 0,40 g;*

прочие составные части: полиакриламид, изопарафин, этанол, вода очищенная, метилглюкозы сесквистеарат.

**Фармакологические свойства:** гель для лечения вен Д-ра Тайса содержит натуральный экстракт конского каштана (*Hippocastani Semen*). Гель разглаживает и выравнивает некрасивые расширенные вены, успокаивает и охлаждает зоны воспаления. Специальные лечебные добавки растягивают кожу, подвергающуюся нагрузкам.

**Показания к применению:** варикозные вены, флебит, припухлость, воспаление. Традиционно используется для улучшения состояния при ощущениях тяжести и венозном застое в ногах.

**Дозы и способ применения:** наносят на болезненный участок несколько раз в день и, слегка массируя, втирают в кожу.

**Побочные эффекты и противопоказания** не выявлены.

**Репарил-гель Н (REPARIL-GEL N).** Гель в тубах, 40 г.

**Фармакологические свойства:** диэтиламина салицилат оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Эсцин обладает капилляропротекторным эффектом.

**Показания:** болевой синдром при заболеваниях позвоночника (ущемление межпозвоночного диска, остеохондроз, люмбаго, ишиас), артралгия при артрите; артралгия и миалгия при ревматизме; болевой синдром при закрытых травмах с разрывом/растяжением связок, отеком, гематомой; тендовагинит; флебит поверхностных вен, тромбофлебит, варикозное расширение вен; для лечения местных осложнений после внутривенных инъекций или инфузий (предупреждение развития гематом).

*Применение:* гель наносят на пораженные участки кожи несколько раз в сутки.

*Противопоказания:* гель нельзя наносить на раны, слизистые оболочки и на участки кожи, подвергавшиеся облучению.

*Побочные эффекты:* очень редко – кожно-аллергические реакции.

**Др. ТАЙС Венозный гель.** Гель 3 г/100 г + 0,4 г/100 г, туба 100 г, № 1.

*Фармакологические свойства:* входящий в состав препарата экстракт из семян конского каштана оказывает венопротекторное и вентонизирующее действие, экстракт календулы обладает противозудным и противовоспалительным эффектами.

*Показания:* варикозное расширение вен, флебит, локальные отеки, воспалительные процессы, субъективные ощущения при венозном застое в нижних конечностях (чувство тяжести, патологическая усталость ног).

*Применение:* гель наносят на пораженный участок несколько раз в сутки и, слегка массируя, втирают в кожу.

*Противопоказания и побочные эффекты* не установлены.

### **Эскузан 20 (AESCUSAN 20).**

*Состав:* 1 таблетка в оболочке содержит: сухого экстракта из плодов конского каштана – 250 мг с 112 – 153 мг природного экстракта (соотношение вещество/препарат = 1/0,25 – 1/0,35), что соответствует 20 мг тритерпеновых гликозидов в пересчете на безводный эсцин.

*Фармакологические свойства:* сапониновая смесь эсцинов состоит из различных тритерпеновых гликозидов. Эсцин и эсцинсодержащие экстракты конского каштана оказывают антиэкссудативное (и тем самым противовоспалительное), повышающее капиллярную устойчивость и вентонизирующее действие. Механизм действия вещества основан на изменении проницаемости капиллярной стенки. Эсцин повышает капиллярную резистентность, угнетает воспалительные процессы и улучшает микроциркуляцию крови.

*Фармакокинетика:* после назначения внутрь эсцин всасывается из пищеварительного канала с периодом полувсасывания около 60 мин. Период полувыведения (элиминации) составляет около 20 ч. Эсцин на 84 % связывается в плазме с протеинами. Вещество выводится в основном внепочечно или метаболически. При этом подвергается выраженному эффекту первого пассажа (first-pass-effect).

*Области применения:* препарат назначают при симптомах хронической венозной недостаточности различного генеза, таких, например, как: отеки, судороги икрожных мышц, зуд, а также боль и ощущения тяжести в ногах, варикоз, посттромботический синдром, трофические изменения, например язва голени.

*Противопоказания* не известны.

*Побочные действия:* изредка возможны раздражения слизистой пищеварительного канала. В таких случаях рекомендуется принимать препарат во время еды.

*Дозирование:* для назначения препарата Эскузан\* 20 нужно руководствоваться следующей рекомендуемой дозировкой: ежедневно при-

мать по 1 таблетке 3 раза в день. В случае необходимости дозу можно увеличить до 2 таблеток 3 раза в день.

*Способ и длительность применения:* таблетки с оболочкой надо принимать после еды, заливая жидкостью. Препарат Эскузан\* 20 можно принимать без опасений в течение длительного периода времени.

Если жалобы продолжают, следует проконсультироваться с врачом о возможности продолжения курса лечения.

### **Эндотелон (ENDOTELON)**

*Состав и форма выпуска:* 1 таблетка содержит 150 мг очищенного экстракта виноградных косточек в форме процианидоловых олигомеров. В упаковке содержится 20 кишечнорастворимых таблеток.

*Фармакологические свойства:* эндотелон оказывает защитное действие в отношении эндотелия сосудов, оказывает венотоническое действие. Исследования *in vitro* показали, что процианидоловые олигомеры предохраняют фиброзные протеины, прежде всего коллаген и эластин, от энзиматической деградации и обеспечивают защитное действие по отношению к термической денатурации коллагена.

Эндотелон увеличивает периферическую капиллярную и конъюнктивальную устойчивость у лиц с повышенной ломкостью сосудов, уменьшает проницаемость капилляров.

*Показания к применению:* лечение симптомов, связанных с венозно-лимфатической недостаточностью (тяжесть в ногах, боли, первичные пролежни).

*Способ применения и дозы:* назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером) перед едой прерывистым курсом (20 дней в месяц).

*Побочное действие:* может изредка вызывать нежелательные явления различной выраженности: тошноту, боли в желудке, головную боль, кожные аллергические проявления.

*Противопоказания:* повышенная чувствительность к компонентам препарата.

*Особые указания:* ввиду отсутствия данных о выделении препарата с грудным молоком не рекомендуется его применение во время кормления грудью. В настоящее время отсутствуют сообщения о каких-либо неблагоприятных эффектах как у животных, так и у человека при применении препарата во время беременности.

*Гинкор-Форт*, в состав которого входят универсальный протектор венозной стенки – троксерутин, экстракт листьев дерева Гинкго Двудольного, обладающий антиоксидантной и гемореологической активностью, и гептаминол хлоргидрат, оказывающий целенаправленное тонизирующее действие на периферические вены и улучшающий пропульсивную способность правых отделов сердца. Научные исследования подтвердили значительное улучшение работы "мышечно-венозной помпы" голени на фоне приема Гинкор-Форт, что подтверждалось существенным уменьшением отеочно-го и болевого синдромов, снижением частоты ночных судорог и парестезии. Отмечено положительное влияние Гинкор-Форт на динамику заживления трофических язв.

Препарат *назначают* в суточной дозе по 1 капсуле 2 раза после еды. Курс лечения варьирует от 1,5 – 2 месяцев и более в зависимости от тяжести заболевания. У больных с выраженными признаками венозной недостаточности, сопровождающимися явлениями индуративного целлюлита и открытыми трофическими язвами, рекомендуется в течение первых 15 дней принимать по 4 капсулы гинкор-форт в сутки с последующим переходом на стандартную терапевтическую дозу. Препарат в подавляющем большинстве наблюдений хорошо переносится.

*Противопоказаниями* к его применению являются гипертиреоз и терапия ингибиторами MAO (Н.В. Орджоникидзе, Б.Л. Гуртовой, 2001).

**Цикло-3 форт** состоит из экстракта иглицы колючей, гесперидина метилхалькона и аскорбиновой кислоты. Экстракт иглицы является альфа-адреномиметиком, повышающим сократимость стенки вены и вызывающим уменьшение диаметра сосуда за счет высвобождения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний. В то же время он потенцирует тропность к норадреналину альфа-1 и альфа-2 адренорецепторов гладкомышечных клеток венозной стенки. Гесперидин метилхалькон и аскорбиновая кислота в свою очередь оказывают положительное гемореологическое и капилляропротектное действие.

Препарат *назначают* после еды в суточной дозе 2 – 3 капсулы.

Единственным *противопоказанием* является непереносимость отдельных компонентов препарата.

**Цикло 3 крем** рекомендуем применять в сочетании с его таблетированным аналогом, в результате чего терапевтический эффект потенцируется. Крем наносят 2 – 3 раза в день на область икроножных мышц и по ходу варикозных вен. Быстрая и бесследная резорбция препарата через кожные покровы обеспечивает удобство использования и предотвращает загрязнение одежды.

Топические медикаментозные формы (мазевые и гелевые) флеботонических препаратов занимают важное место в лечении ХВН. Простота применения и относительная дешевизна мазей и гелей делают их весьма популярными среди пациентов и врачей. Серьезным недостатком бесконтрольного использования местных препаратов служит высокая частота кожных осложнений в виде гиперкератоза, дерматита и экземы, вызванных сенсибилизацией при длительном использовании одного и того же средства. Кроме того, сохраняется проблема проникновения активного вещества в ткани и его дозирование. Согласно данным исследований В.А. Харабернюш и соавт. (1999), прием сухого экстракта конского каштана приводит к повышению тонуса вен нижних конечностей, что улучшает обратный венозный ток.

**Венотоник “Эскузан”** использован для лечения и профилактики варикозной болезни в стадии компенсации и ее осложнений у беременных, рожениц и родильниц Н.А. Омельченко, М.А. Шемяковой и В.А. Митюковым (2001). Авторами отмечено положительное влияние препарата на показатели гемостаза, улучшение клинического состояния (97,5%), гладкое течение беременности (85%) и отсутствие осложнений в родах и послеродовом периоде.

## 11. ФИТОТЕРАПИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Использование лекарственных растений для профилактики и в комплексной терапии варикозной болезни обусловлено содержанием в них биологически активных веществ, оказывающих благоприятное воздействие на стенки сосудов. Эти вещества воздействуют на венозные сосуды многопланово: укрепляют сосудистую стенку вен, улучшают питание интимы, тормозят агрегацию тромбоцитов, оказывают противовоспалительное ангиопротекторное, метаболическое, сосудосуживающее, вентонизирующее, противоотёчное, капилляроукрепляющее действие, повышают сократительную способность сосудов, нормализуют их проницаемость.

К биологически активным веществам, оказывающим лечебное действие, в первую очередь относятся флавоноиды, тритерпеновые и стероидные сапонины, полифенолы, кумарины, микро-, макроэлементы, витамины, полисахариды и др.

Механизм противовоспалительного, противоотёчного действия лекарственных средств растительного происхождения обусловлен комплексом биологически активных веществ, которые воздействуют на первую фазу воспалительного процесса, подавляя проникновение через сосуды медиаторов воспаления, таких как гистамин, серотонин, простагландины. Это действие обуславливают в основном флавоноидные гликозиды и полимерные фенолы, в то время как кумариновые гликозиды способствуют уменьшению активности и осадения крови в результате угнетения синтеза протромбина и таких стадий свёртывания крови:

Тромбин → Фибриноген → Фибрин

Стероидные сапонины снижают уровень холестерина в крови, уменьшая тем самым явления гипоксии тканей. Однако длительное применение в больших дозах лекарственных средств растительного происхождения, содержащих вышеперечисленные биологически активные вещества, может привести к кровотечениям. Поэтому следует контролировать активность крови на свёртываемость, то есть один раз в 2 недели (15 дней) проводить соответствующий анализ (протромбиновое время).

В народной медицине для лечения заболевания вен издавна применяются многие растения, представленные в табл. 11.1.

Применение некоторых из перечисленных лекарственных растений беременным женщинам противопоказано (табл. 11.2).

Фитотерапия варикозного расширения вен должна быть направлена на профилактическое улучшение кровотока в сосудах нижних конечностей, уменьшение застойных явлений и нарушений трофики тканей. Включает в себя как общее, так и местное лечение. Её можно применять не только для лечения больных, но и с профилактической целью у лиц с наследственной предрасположенностью, с извитыми подкожными венами, при профессиях, способствующих венозному застою, во время беременности.

Таблица 11.1

## Растения, применяемые в народной медицине для лечения заболеваний вен

№ п/п	Русское название	Ботаническое название	Фармакологические свойства и применение в медицине	Биологически активные соединения
1	2	3	4	5
1.	Аир болотный *	Acorus calamus	Бактериостатическое, фунгистатическое, противовоспалительное, спазмолитическое, седативное, кровоостанавливающее, местноанестезирующее, репаративное, антисептическое действие. улучшает аппетит, нормализует секреторно-моторную функцию желудка Настой и отвар эффективен для промывания гнойных ран и язв или наложения на них мокрых повязок	Акорин (горький гликозид), дубильные вещества (катехиновые танины), холин, смолы, полисахариды, слизи, эфирное масло
2.	Багульник болотный * <u>В нативном виде растение очень ядовито!</u>	Ledum palustre	Противомикробное (с выраженным бактериостатическим эффектом), спазмолитическое, отхаркивающее, потогонное, мочегонное, дезинфицирующее, антисептическое, обезболивающее, репаративное, успокоительное; при передозировке возбуждающее (в тяжелых случаях угнетение ЦНС) наркотическое действие	Эфирные масла, гликозид арбутин, флавоноиды, дубильные вещества
3.	Береза бородавчатая	Betula verrucosa	Галеновые препараты имеют мочегонные, желчегонные, спазмолитические, противовоспалительные, антигипоксантные, репаративные свойства. Регулируют водно-солевой обмен	Эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, смолы, аскорбиновая и никотиновая кислоты
4.	Брусника обыкновенная	Vaccinium vitisidaea	Антисептическое, вяжущее, желчегонное, уrolитическое, противомикробное, десенсибилизирующее действие, повышает диурез и снижает уровень сахара в крови	Фенольные гликозиды, дубильные вещества, фенолокислоты, флавоноиды и органические кислоты



1	2	3	4	5
5.	Будра обыкновенная *  <b><u>Растение ядовито!</u></b>	Glechoma hederacea	Возбуждает аппетит, улучшает пищеварение, стимулирует обмен веществ, проявляет антисептическое, кровоостанавливающее, обволакивающее, болеутоляющее, противовоспалительное действие, повышает диурез, влияет антитоксично	Эфирные масла, сапонины, дубильные вещества, горечи, винная, уксусная, кофейная, кумаровая, федуловая кислоты, тритерпеновые соединения, холин, смолы, каротин, витамин С, аминокислоты
6.	Бузина черная	Sambucus nigra	Антисептическое, мочегонное, противовоспалительное, противомикробное, потогонное действие	Эфирное масло, гликозиды, слизь, флавоноиды, дубильные вещества, холин
7.	Буквица лекарственная	Betonica officinalis	Противовоспалительное, желчегонное, мочегонное, слабительное, седативное действие. Регулирует артериальное давление, нормализует обмен веществ и репаративные процессы, усиливает кровообращение	Дубильные вещества, стахидрин, бетонин, турицин, холин, сапонины, смолы, органические кислоты, каротиноиды, эфирные масла
8.	Василек синий	Centaurea cyanus	Спазмолитическое, вяжущее, тонизирующее, действие Галеновые препараты эффективны при отеках	Голубой пигмент, дубильные вещества, горечи, слизи, воск
9.	Вахта трехлистная *	Menyanthes trifoliata	Возбуждает аппетит, улучшает пищеварение, усиливает перистальтику кишок. Обладает кардиотоническим, противовоспалительным, репаративным и слабительным действием	Горькие гликозиды, логанин, сверозид, флавоноиды, дубильные вещества, соединения иода
10.	Вербена лекарственная *	Verbena officinalis	Желчегонное, антиаллергическое, тонизирующее, вяжущее, болеутоляющее действие. Настои из травы используют также для очищения крови при кожных высыпаниях, для профилактики атеросклероза, тромбоза	Алкалоиды, слизи, горечи, танин, эфирные масла, кремниевые кислоты

1	2	3	4	5
11	Вереск обыкновенный *	<i>Calluna vulgaris</i>	Мочегонное, потогонное, вяжущее, противовоспалительное, дезинфицирующее действие	Дубильные вещества, арбутин, эриколин, флавоноиды (кверцетин), сапонины, алкалоиды, смолы, камеди, органические кислоты, каротиноиды, соединения калия, кальция, натрия, фосфора
12	Вероника лекарственная *	<i>Veronica officinalis</i>	Спазмолитическое, противовоспалительное, кровоостанавливающее, фунгицидное, отхаркивающее, ранозаживляющее, обезболивающее действие	Флавоноиды (аукубин, вероникин), сапонины, эфирные масла, дубильные вещества, горечи, органические кислоты, витамин С
13	Гинкго двулопастный	<i>Ginkgo biloba</i>	Спазмолитическое, сосудорасширяющее, бактериостатическое действие. Усиливает мозговое кровообращение, тонизирует состояние сосудов, тормозит агрегацию тромбоцитов, улучшает состояние интимы сосудов	Кемпферол, кверцетин, гингетин, билобетин и другие флавоноиды, аментофлавон, наонакозан, гексакозанон, органические кислоты, лактоны, терпены, катехины, воск, крахмал, жирные и эфирные масла
14	Горец змеиный *	<i>Polygonum bistorta</i>	Кровоостанавливающее, успокаивающее, вяжущее, антибактериальное и мочегонное действие	Дубильные вещества, галловая и эгалловая кислоты, катехины, флавоноиды, аскорбиновая кислота
15	Горец перечный * (водный перец)	<i>Polygonum hydropiper</i>	Кровоостанавливающее, обезболивающее, противовоспалительное, антисептическое действие: нормализует репаративные процессы	Гликозид полигопиперин, дубильные вещества, смолы, органические кислоты, катехины, флавоноиды, аскорбиновая кислота
16	Горец почечуйный *	<i>Polygonum persicaria</i>	Кровоостанавливающее, мочегонное, противовоспалительное, болеутоляющее и сосудосуживающее действие; повышает тонус мышц матки	Флавоноиды, дубильные вещества, антрагликозиды, витамины, органические кислоты, ситостерин, слизь, флорафены, эфирное масло, сахара

1	2	3	4	5
17	Горец птичий * (спорыш обыкновенный)	Polygonum aviculare	Прекращает капиллярное кровотечение, повышает способность крови к свертыванию, препятствует образованию мочевых камней, повышает диурез, улучшает выделительную функцию почек; повышает сократительную способность гладкомышечных органов. Применяют при атонических маточных и геморроидальных кровотечениях	Флавоноиды, дубильные вещества, эфирное масло, кумарины, сапонины, каротин, витамины, органические кислоты, пектин, соединения кремниевой кислоты
18	Гравилат городской	Geum urbanum	Противовоспалительное, обезболивающее, седативное, кровоостанавливающее, ранозаживляющее действие	Горечи, слизь, дубильные вещества, эфирные масла, смолы
19	Грецкий орех	Juglans regia	Противовоспалительное, ранозаживляющее, вяжущее действие	Флавоноиды, дубильные вещества, алкалоиды, каротин, кофейная кислота, микроэлементы
20	Грыжник гладкий *  <u>Растение ядовито!</u>	Herniaria grabra	Мочегонное, вяжущее, спазмолитическое, антибактериальное действие. Наружно используют для заживления ран и при болезнях кожи	Кумарины, флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, фенолокислоты, аллантоин, эфирные масла, витамин С, каротиноиды
21	Девясил высокий	Inula helenium	Противовоспалительное, отхаркивающее, антимикробное, репаративное, антигипоксантное, анальгезирующее, иммуномодулирующее действие	Инулин, смолы, камедь, сапонины, бритаин, эфирное масло, дубильные вещества, органические кислоты
22	Донник лекарственный*	Melilotus officinalis	Отхаркивающее, болеутоляющее, антикоагулянтное действие. Усиливает кровообращение, способствует уменьшению отеков и устранению очагов воспаления	Кумарины, мелилотин, производные пурина, жирные и эфирные масла, белок

1	2	3	4	5
23	Дуб обыкновенный	<i>Quercus robur</i>	Противовоспалительное, вяжущее, противогнилостное действие	Катехиновые танины, галотаннины, кверцетин, флобафен, смолы, пектиновые вещества, сахара, белки, слизь, крахмал и минеральные вещества
24	Душица обыкновенная *	<i>Origanum vulgare</i>	Противовоспалительное, седативное, обезболивающее, уrolитическое действие. Повышает тонус матки	Эфирные масла, сесквитерпены, свободные спирты, полифенольные соединения, флавоноидные гликозиды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота
25	Ежевика неская (сизая)	<i>Rubus nessensis (caesis)</i>	Противовоспалительное, вяжущее, мочегонное действие; улучшает репаративные процессы. Листья входят в состав сборов для лечения атеросклероза и гипертонической болезни. Наружно применяют для полосканий, промываний, аппликаций при заболеваниях горла, экземах, лишаях, язвах	Дубильные и ароматические вещества, флавоноиды, инозитол, аскорбиновая кислота, каротин, токоферол, слизи, следы эфирных масел
26	Зверобой обыкновенный*	<i>Hypericum perforatum</i>	Спазмолитическое, желчегонное, антимикробное, антисептическое, противовоспалительное, репаративное, обезболивающее, общеукрепляющее, иммуномодулирующее, фотосенсибилизирующее действие. Повышает артериальное давление при гипотонии, нормализует обмен веществ	Дубильные вещества, флавоноиды, сапонины, эфирное масло, смолистые вещества, каротин
27	Земляника лесная	<i>Fragaria vesca</i>	Настой из листьев земляники известен в народной медицине как оздоравливающий напиток для ослабленных людей; способствует выведению солей из организма, имеет мочегонное, потогонное, противовоспалительное, общеукрепляющее действие, а также способствует кроветворению и снижает артериальное давление	Дубильные вещества, эфирное масло, витамин С, флавоноиды

1	2	3	4	5
28	Ива белая	<i>Salix alba</i>	Потогонное, вяжущее, кровоостанавливающее, антисептическое, противовоспалительное действие. Улучшает реологические свойства крови	Дубильные вещества, гликозид салицилаты, флавоновые гликозиды, лейкоантоцианы, катехины, витамин С
29	Иссоп лекарственный*	<i>Hyssopus officinalis</i>	Антибактериальное, антимикотическое, вяжущее действие; повышает артериальное давление при гипотонии, улучшает пищеварение. Используют при анемиях, стенокардии, ревматизме, гипергидрозе	Эфирные масла, флавоноиды, тритерпеновые кислоты, дубильные вещества, горечи, смолы, камедь
30	Каланхоэ перистое	<i>Kalanchoe pinnata</i>	Противовоспалительное, антисептическое, ранозаживляющее действие, способствует быстрому заживлению ран и язв, ускоряет эпителизацию	Полисахариды, флавоноиды, катехины, дубильные вещества, органические кислоты, ферменты, аскорбиновая кислота, макро- и микроэлементы
31	Календула лекарственная	<i>Calendula officinalis</i>	Противовоспалительное, антимикробное, антикоагулянтное, иммуномодулирующее, ранозаживляющее, болеутоляющее, десенсибилизирующее, спазмолитическое действие	Каротиноиды, флавоноиды (каротин, ликопин, флавохром), полисахариды, полифенолы, смолы, слизи, органические кислоты (яблочная, аскорбиновая, салициловая), горечи, эфирные масла, тритерпеновый сапонин
32	Калина обыкновенная	<i>Viburnum opulus</i>	Общеукрепляющее, десенсибилизирующее, кровоостанавливающее, болеутоляющее действие. Повышает тонус мускулатуры матки, снижает артериальное давление, влияет на реологические свойства крови, усиливает свертываемость	Вибурнин, дубильные вещества, органические кислоты (муравьиная, уксусная, изовалериановая, масляная, линолевая, пальмитиновая и др), фитостеролин, фитостерин, холиноподобные вещества, терпеновые сапонины, витамины К, С, каротин

1	2	3	4	5
33	Клевер луговой (горный)	<i>Trifolium pratense</i>	Противовоспалительное, антикоагулянтное, противомикробное, репаративное, отхаркивающее, мочегонное, противоатеросклеротическое действие. Используют при лечении анемии, дисменореи, ревматизма и атеросклероза. Повышает уровень эстрогенов в крови	Гликозиды, эфирные масла, жирные масла, витамины С, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , К, Е, алкалоиды, органические кислоты, дубильные вещества, каротин, аминокислоты, эстрогенный изофлавоон куместрол
34	Конский каштан обыкновенный	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Противовоспалительное и противоотечное действие, уменьшает вязкость крови; обладает капилляроукрепляющими и вентоническими свойствами	Кумарины, гликозиды эскулин и фраксин, гликозиды кверцетина и кемпферола, сапонины, жирные масла, белковые и дубильные вещества
35	Коровяк обыкновенный	<i>Verbascum thapsus</i>	Отхаркивающее, спазмолитическое, обволакивающее, репаративное действие. Применяют также для лечения трещин, ран, царапин, геморроя	Гликозиды, слизи, сапонины, камеди, сахара, флавоноиды, дубильные вещества, аскорбиновая кислота
36	Крапива двудомная	<i>Urtica dioica</i>	Кровоостанавливающее, антигипоксантное, улучшает метаболические процессы и регенерацию. Применяют для улучшения обмена веществ как в весенних, так и осенних оздоровительных, профилактических курсах лечения	Флавоноиды, хлорофилл, каротиноиды, витамины К, С, минеральные соли, β-ситостерин, органические кислоты, стерол, а также лигнаны и дубильные вещества
37	Кровохлебка лекарственная *	<i>Sanguisorba officinalis</i>	Вяжущее, болеутоляющее, ранозаживляющее, кровоостанавливающее, сосудосуживающее, противовоспалительное действие	Полифенольные соединения, органические кислоты, эфирное масло, сапонины, стерины, горечи, флавоноиды, крахмал, сахара, оксалат кальция

1	2	3	4	5
38	Лабазник вязолистный	<i>Filipendula ulmaria</i>	Вяжущее, противовоспалительное, обезболивающее, мочегонное, потогонное, дезинфицирующее и кровоостанавливающее действие. Улучшает регенерацию, уменьшает проницаемость сосудов, регулирует углеводный обмен	Дубильные вещества, салициловая и аскорбиновая кислоты, эфирные масла
39	Лаванда колосковая	<i>Lavandula angustifolia</i>	Противомикробное, болеутоляющее, спазмолитическое действие	Эфирные масла (0,19 – 0,37%), кумарины, герниарин, урсоловая кислота, дубильные вещества
40	Лапчатка белая* (ползучая)	<i>Potentilla alba (repens)</i>	Вяжущее, дезинфицирующее, кровоостанавливающее, улучшающее репаративные процессы действие, применяется как кровоочистительное средство. Влияет на функцию щитовидной железы	Сапонины, элементарный иод, микроэлементы, аскорбиновая кислота, хинная кислота, эфирные масла, горечи, флавоноиды, смолы
41	Лен обыкновенный	<i>Linum usitatissimum</i>	Обволакивающее, противовоспалительное, противосклеротическое, кровоостанавливающее, репаративное, антигипоксантное, слабительное действие	Действие обусловлено наличием в семенах жирных масел и слизи
42	Липа сердцелистная	<i>Tilia cordata</i>	Противовоспалительное, обволакивающее, антимикробное, антигипоксантное, мембраностабилизирующее, десенсибилизирующее, болеутоляющее, бактерицидное, потогонное действие. Улучшает регенерацию, положительно влияет на защитные силы организма	Флавоноиды, слизи, дубильные вещества
43	Лопух большой	<i>Arctium lappa</i>	Регулирует обмен веществ, усиливает восстановление клеток, улучшает репаративные процессы. Обладает мочегонным, потогонным, вяжущим, обволакивающим действием	Инулин, белковые вещества, жиры, органические кислоты, дубильные вещества, горечи, эфирные масла

1	2	3	4	5
44	Льнянка обыкновенная *	<i>Linaria vulgaris</i>	Антибактериальное, фунгицидное, спазмолитическое, противовоспалительное, легкое слабительное и мочегонное действие. Понижает артериальное давление, повышает тонус матки. Наружно используют в виде мазей для лечения кожных заболеваний	Алкалоид пеганин, флавоноидные гликозиды, пектины, смолы, слизи, фитостерин, холин, каротин, аскорбиновая кислота, органические кислоты
45	Любисток лекарственный*	<i>Levisticum officinalis</i>	Противовоспалительное, антимикробное, репаративное, мочегонное, отхаркивающее, болеутоляющее действие. Тонизирует сердечную мышцу, повышает кровенаполнение органов малого таза	Фурукумарины, лецитин, смолы, камеди, крахмал, яблочная и ангеликовая кислоты, дубильные вещества, минеральные соли
46	Малина красная	<i>Rubus idaeus</i>	Противомикробное, вяжущее, противовоспалительное, антиоксидантное, кровоостанавливающее, кровоочистительное действие	Эфирные масла, дубильные вещества, витамины группы В, глюкоза, каротин, фитостерины
47	Манжетка обыкновенная	<i>Alchemilla vulgaris</i>	Противомикробное, противовоспалительное, вяжущее, кровоостанавливающее действие при кровотечениях, незаживающих ранах, нарывах. Усиливает лактацию	Дубильные вещества, витамин С, галловая и эгалловая кислоты, фитостерин, смолы, сахара
48	Мать-и-мачеха*	<i>Tussilago farfara</i>	Противовоспалительное, обволакивающее, вяжущее, репаративное, антигипоксантное, отхаркивающее, желчегонное, потогонное средство	Горькие гликозиды, флавоноиды, ситостерины, сапонины, каротиноиды, органические кислоты, дубильные вещества
49	Мелисса лекарственная	<i>Melissa officinalis</i>	Антимикробное, спазмолитическое, антигипоксантное, гипотензивное, бронхолитическое, ветрогонное, седативное, потогонное, болеутоляющее действие	Эфирные масла, органические кислоты (олеаноловая, урсоловая), витамин С, каротин, слизи, смолы, минеральные соли, горечи



Продолжение табл. 11.1

1	2	3	4	5
50	Можжевельник обыкновенный*	Juniperus communis	Противомикробное, противовоспалительное действие. Повышает диурез и дезинфицирует мочевыводящие пути, возбуждает перистальтику кишок	Эфирное масло, флавоноиды, смолы, органические кислоты, сахара, воск, пектины, дубильные вещества, соли калия
51	Мята перечная	Mentha piperita	Спазмолитическое, антисептическое, желчегонное, антигипоксантное, болеутоляющее, вяжущее, кровоостанавливающее, спазмолитическое, ветрогонное, секретостимулирующее действие	Эфирное масло (ментол), флавоноиды, дубильные вещества и горечи, органические кислоты, микро- и макроэлементы
52	Овес посевной	Avena sativa	Противовоспалительное, желчегонное, ветрогонное, обволакивающее, мочегонное, общеукрепляющее действие	Крахмал, белковые вещества, жиры, сахара, витамины, минеральные соли
53	Одуванчик лекарственный	Taraxacum officinale Weber	Повышает аппетит, улучшает пищеварение, усиливает желчеобразование, имеет мочегонное, спазмолитическое и слабительное действие, регулирует обмен веществ	Горькие вещества, тритерпеновые соединения, стерины, флавоноиды, инулин, каучук, жирное масло, слизи, органические кислоты
54	Паслен сладкогорький *	Solanum dulcamara	Противовоспалительное, потогонное, мочегонное, желчегонное, обезболивающее действие. Улучшает обмен веществ. Афродизиак	Стероидные алкалоиды, дубильные вещества, сапонины, горечи
55	Паслен черный *	Solanum nigrum	Гипотензивное и холинолитическое действие	Аспарагин, дубильные вещества, антоцианы, витамин С, органические кислоты, сахара и др.
56	Пастушья сумка *	Capsella bursa-pastoris Medic.	Кровоостанавливающее, противовоспалительное, репаративное, болеутоляющее действие. Снижает кровяное давление, усиливает перистальтику кишок	Флавоноиды, дубильные вещества, амины, сапонины, органические кислоты, эфирное масло и соединения калия

1	2	3	4	5
57	Первоцвет весенний	<i>Primula veris</i>	Отхаркивающее, болеутоляющее, мочегонное действие. В народной медицине используют как средство, ускоряющее рассасывание внешних кровоизлияний, и для очищения крови при кожных заболеваниях	Тритерпеновые сапонины, гликозиды, эфирные масла, каротин, витамины С, Е
58	Подорожник большой	<i>Plantago major</i>	Противомикробное, антигипоксантное, противовосклеротическое, противовоспалительное, обволакивающее, репаративное, кровоостанавливающее действие, нормализует желудочную секрецию	Семена содержат слизи, жирные масла, стероидные сапонины Листья содержат горечи, полисахариды, слизи, пектины, флавоноиды, витамины С, К, каротин, фитонциды, дубильные вещества, соли калия, кальция
59	Полынь горькая *	<i>Artemisia absinthium</i>	Противомикробное, противовоспалительное, антисептическое, вяжущее, репаративное, десенсибилизирующее и спазмолитическое действие. Повышает секреторную функцию желудка	Горечи, эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, лигнаны, органические кислоты, микро- и макроэлементы
60	Пустырник пятилопастной (собачья крапива)	<i>Leonurus cardiaca</i>	Спазмолитическое, седативное, кровоостанавливающее, гипотензивное действие	Флавоноиды, сапонины, дубильные вещества, эфирное масло, органические кислоты, горькие вещества, сахара, минеральные соли
61	Пырей ползучий	<i>Agropyrum repens</i>	Противовоспалительное, обволакивающее, мочегонное, отхаркивающее, улучшающее репаративные процессы действие. Нормализует обмен веществ при подагре, желчекаменной и мочекаменной болезнях, заболеваниях почек	Полисахариды, слизи, сахара, жирные и эфирные масла, органические кислоты, витамин С, каротин, кремниевая кислота

1	2	3	4	5
62	Роза эфиромасличная	Rosae	Противовоспалительное, противомикробное, сосудорасширяющее, репаративное, антисептическое, спазмолитическое действие	Эфирные масла (стеароптен, олеаптен, гераниол, нерол)
63	Ромашка лекарственная	Chamomilla recutita Rauschert.	Спазмолитическое, ветрогонное, обволакивающее, репаративное, противовоспалительное, кровоостанавливающее, седативное и антисептическое действие	Эфирные масла, флавоноиды, органические кислоты, микро- и макроэлементы
64	Скучпия обыкновенная	Cotinus coggygria	Вяжущее, противовоспалительное, противомикробное, антисептическое, репаративное, кровоостанавливающее действие. Наружно используют для промывания ран, при воспалениях, язвах голени и т.п.	Галотанин, эллаговая, галловая кислоты, флавоноиды, органические кислоты, галактоза, эфирное масло
65	Смородина черная	Ribes nigrum	Противовоспалительное, вяжущее, кровоостанавливающее, мочегонное, потогонное, противомикробное, антигипоксантное, общеукрепляющее действие Регулирует азотистый обмен	Витамины С, В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , К, Р, Е, органические кислоты, пектины, дубильные и минеральные вещества, флавоноидный гликозид (циангликозид)
66	Сосна обыкновенная	Pinus silvestris	Репаративное, десенсибилизирующее, кровоостанавливающее, отхаркивающее, антисептическое и желчегонное действие	Эфирное масло, дубильные вещества, флавоноиды, каротин, горечи
67	Софора японская	Sophora japonica	Кровоостанавливающее (благодаря способности уплотнять стенки сосудов и уменьшать их ломкость), а также противовоспалительное и репаративное действие	Рутин, кверцетин, генистеин и другие флавоноиды

1	2	3	4	5
68	Стальник пашенный	<i>Ononis arvensis</i>	Кровоостанавливающее, противовоспалительное, гипотензивное, мочегонное действие (выводит соли мочевой кислоты), а также как слабительное при геморрое	Эфирное масло, изофлавоны (оконин, трифолиризин), онокол, сапонины, дубильные вещества и ситостерин
69	Сушеница Болотная (топяная)	<i>Gnaphalium uliginosum</i>	Противовоспалительное, спазмолитическое, антигипоксантное действие; улучшает метаболические, репаративные процессы, улучшает реологические свойства крови	Флавоноиды, эфирное масло, дубильные и смолистые вещества, фитостерины, каротины, тиамин и аскорбиновая кислота
70	Тополь бальзамический	<i>Populus balsamifera</i>	Диуретическое, антисептическое, потогонное действие. Наружно используют как противовоспалительное, антимикробное, кровоостанавливающее средство Улучшает репаративные процессы	Фенологликозиды, флавоноиды, органические кислоты, эфирные масла, витамин С, жирные масла
71	Фасоль обыкновенная	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Дерматоническое, мочегонное, гипогликемическое, антибиотическое действие	Бетаин, аргинин, лизин, триптофан, тирозин, лейцин, аспарагин, холин, гемицеллюлоза, макро- и микроэлементы
72	Фиалка трехцветная *	<i>Viola tricolor</i>	Противовоспалительное, противомикробное, обволакивающее действие при заболеваниях верхних дыхательных путей В больших дозах оказывает рвотное действие	Сапонины, слизи, флавоноиды, витамин С, дубильные вещества, горечи, салициловая кислота
73	Хвощ полевой	<i>Equisetum arvense</i>	Мочегонное, антигипоксантное, кровоостанавливающее, противовоспалительное, вяжущее, антисептическое действие Улучшает водно-солевой обмен	Белки, жирные масла, горечи, кремниевая кислота, минеральные соли, смолы, каротин, витамин С
74	Хмель обыкновенный* <u>Растение ядовитое!</u>	<i>Humulus lupulus</i>	Противовоспалительное, капилляроукрепляющее, антисептическое, антимикробное, спазмолитическое, седативное действие Повышает секрецию желудочного сока	Эфирное масло, горькие вещества, холин, аспарагин, органические кислоты, смолистые вещества и алкалоидоподобное вещество с наркотическим действием

1	2	3	4	5
75	Цикорий обыкновенный	<i>Cichorium intybus</i>	Противоатеросклеротическое, противовоспалительное, антимикробное, желчегонное, слабительное, репаративное, седативное, десенсибилизирующее действие, повышает аппетит и секрецию желудочного сока	Холин, горечи, лактуцин, пектины, гликозиды (цикорин, интибин, инулин), белки, сахара, дубильные и вяжущие вещества, витамины В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , С, РР, К, каротин, кремниевая кислота
76	Чабрец ползучий *	<i>Thymus serpyllum</i>	Антиспастическое, антисептическое, дезинфицирующее, кровоостанавливающее, вяжущее действие, положительно влияет на желудочную секрецию и состояние бронхиальных желез	Эфирное масло с тимолом, карвакролом, борнеолом, цимолом, пиненом; немного дубильных веществ и флавоноидов, тритерпеновые кислоты, минеральные соли
77	Черда трехраздельная	<i>Bidens tripartita</i>	Противовоспалительное, мочегонное, кровоостанавливающее, репаративное, желчегонное действие. Нормализует обмен веществ	Флавоноиды, дубильные вещества, каротины, эфирные масла, слизи, амины, горечи, микроэлементы
78	Черника обыкновенная	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Обуславливает вяжущее, желчегонное, кровоостанавливающее, антигистаминное и антимикробное действие; нормализует водно-солевой и углеводный обмен	Полифенольные соединения, дубильные вещества, органические кислоты: лимонная, яблочная, янтарная, хинная, молочная, щавелевая; сахара, аскорбиновая кислота, каротины, витамины группы В, натрий, калий, кальций, магний, фосфор, железо, марганец
79	Чертополох (татарник колючий)	<i>Onopordum acanthium</i>	Вяжущее, противовоспалительное, кровоостанавливающее, десенсибилизирующее действие. Возбуждает аппетит, усиливает функцию пищеварительной системы	Сесквитерпеновый лактон, инулин, смолы, слизи, горечи, танины

80	Чистотел обыкновенный* <b><u>Растение ядовито!</u></b>	Chelidonium majus	Желчегонное, спазмолитическое, болеутоляющее, седативное, противовоспалительное, фунгицидное, болеутоляющее, десенсибилизирующее, мочегонное действие	Алкалоиды, органические кислоты, сапонины, аскорбиновая кислота, каротин, флавоноиды, дубильные вещества
81	Шалфей лекарственный	Salvia officinalis	Противовоспалительное, вяжущее, репаративное, дезинфицирующее, спазмолитическое, седативное действие	Эфирное масло, дубильные вещества, горечи, флавоноиды
82	Шандра обыкновенная	Marrubium vulgare	Желчегонное, противовоспалительное, обезболивающее, десенсибилизирующее, спазмолитическое действие. Регулирует сердечную деятельность, возбуждает аппетит	Эфирные масла, горечи, дубильные вещества, слизи, алкалоиды бетоницин, турицин, стахидрин
83	Шиповник майский	Rosa majalis Hemm.	Желчегонное, противовоспалительное, кровоостанавливающее действие, благоприятно влияет на обменные процессы, углеводный обмен, усиливает синтез гормонов и регенерацию тканей	Высокое содержание витамина С, другие витамины (А, В, В <sub>2</sub> , К, Р), минеральные вещества, органические кислоты, флавоноиды, каротины, пектины, дубильные вещества
84	Эвкалипт шариковый	Eucalyptus globulus	Антисептическое, антимикробное, общеукрепляющее, болеутоляющее, противовоспалительное действие; способствует быстрому заживлению ран	Флавоноиды, дубильные вещества, эллаговая кислота, смолы, воск, эфирное масло
85	Ясменник душистый *	Asperula odorata	Стимулирует желчевыделение, мочевыделение, потовыделение, имеет легкое слабительное, антисептическое, ранозаживляющее действие	Флавоноиды, кумарин, лактоны, щавелевая, винная, катехиновые, яблочная, кремниевая кислоты, витамин С, смолы, дубильные вещества, горечи, эфирные масла

\* Растения, которые не рекомендованы для приема внутрь беременным.

**Лекарственные растения, применение которых противопоказано беременным женщинам**

(В.Н. Ковалев, И.Д. Зупонец, В.С. Кисличенко и др., 1999)

Основание для противопоказаний	Лекарственные растения
Тератогенное действие	Некоторые виды женьшеня, лаконос американский (или фитолакка), полыни (все виды)
Вмешательство в гормональное равновесие, приводящее к преобладанию эстрогенов	Анис, клевер, люцерна, пажитник сенной, солодка голая, шалфей лекарственный (высокие дозы настоя), хмель обыкновенный
Высокая вероятность токсических осложнений	Стручковый перец (большие дозы), сферофиза, эфедра, безвременник великолепный (алкалоиды с атомом азота в боковой цепи) Анабазис, белена, дурман, красавка, скополия, табак (алкалоиды, производные пиридина) Мордовник обыкновенный, хинное дерево (алкалоиды, производные хинолина) Барбарис, баранец, живокость, ипекакуана, магнолия крупноцветковая, мак снотворный, подснежник Воронова, чистотел большой (алкалоиды, производные изохинолина) Софора толстоплодная, термосис (алкалоиды, производные хинолизида) Барвинки, гармала, пассифлора инкарнатная, спорынья, секуринага, чилибуха (рвотный орех) (алкалоиды, производные индола) Кола, кофе, гледичия, стеркулия (алкалоиды, производные пурина) Разные: багульник, зверобой продырявленный, кубышка жёлтая, паслён дольчатый, лижма лекарственная
Утеротоническое действие (повышение тонуса матки, которое может вызвать выкидыш)	Бasilik (эфирное масло), вербена, душица, гидрастис, мирровое дерево (мирра-камедь), можжевельник, малина (листья), пастушья сумка, полынь (все виды), пустырник, ромашка аптечная (эссенциальное масло, ромазулан), тимьян обыкновенный (эфирное масло) В высоких дозах эффект могут проявлять: дягиль, имбирь, лаванда, первоцвет весенний, тысячелистник, чистец буквиццветный, укроп огородный (семена)
Поражение почек: - преимущественное поражение клубочков - преимущественное поражение канальцев, вызванное оксалатурией, (необходимо ощелачивание)	Берёза (почки, но не листья!), марена красильная, можжевельник, сосна (почки), тополь (почки), хвощ полевой, фитолизин Брусника (листья, плоды), клюква, ревень (листья), толокнянка
Прилив крови к матке	Алоэ, жостер, крушина, ревень, сенна
Диспепсия	Алоэ, лук, перец, фиалка (большие дозы), эхинацея

Эффект от фитотерапии достигается только при сочетании общего и местного воздействия, в случае необходимости – при добавлении лекарственных средств, лечебной гимнастики и устранении причин механического застоя крови.

Фитотерапия неосложненного варикозного расширения вен для большинства больных является основным методом лечения, в то время как лекарственные средства применяются редко и короткими курсами.

Приведенные ниже рецепты, применяемые в народной медицине, проверены на протяжении многих веков эмпирически, а некоторые из них изучены фармакологами и клиницистами. Они помогут врачам и пациенткам выбрать фитопрепарат, соответствующий стадии варикозной болезни, ее клиническим проявлениям и осложнениям.

### **Монофитотерапия варикозной болезни**

При первых предвестниках проявления отёка голеней и лодыжек (задержка жидкости) с целью профилактики рекомендуем *комплекс ароматического массажа*.

Во время отдыха ноги приподнять. Для приготовления массажного масла смешать по 2 капли грейпфрутового, лимонного и каюпутового или пачулиевого масел с 50 мл масла-основы. Массировать движениями, направленными вверх, обычно от лодыжек к бёдрам. Прохладные или тёплые ножные ванночки – по 2 капли бензоинового, розового и апельсинового эфирных масел, смешанных с 1 столовой ложкой жирного масла (сезамового (кунжутного), персикового или миндального) или молока, на таз с водой.

При варикозном расширении вен проводится многолетнее курсовое лечение лекарственными растениями по 4 – 6 недель с перерывами 2 – 4 недели.

**Каштан конский обыкновенный.** Семена и кора каштана конского содержат кумариновые гликозиды эскулин и фраксин, гликозиды кверцетина и кемпферола, тритерпеновый сапонин эсцин, жирное масло, белки и дубильные вещества. Содержащийся в конском каштане эскулин проявляет наибольшую биологическую фармакотерапевтическую активность. Экспериментально установлена противовоспалительная и противоотечная активность каштана конского. Он повышает резистентность капилляров (вследствие подавления активности гиалуронидазы), осмотическую резистентность эритроцитов, стимулирует антитромботическую активность сыворотки крови, снижает уровень холестерина и нормализует – лецитина в крови, прекращает подавление образования антитромбина в ретикулоэндотелиальной системе. Сапонин эсцин снижает вязкость крови и таким образом способствует оттоку венозной крови (А.Д. Турова, 1967). Тонизирующее действие эсцина на стенки вен обусловлено активацией синтеза и высвобождения простагландина F<sub>2α</sub> в стенках вен. Из каштана конского изготавливают большое количество препаратов, которые широко используют в народной медицине (Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К.: Гол. Ред. УРЕ, 1989).

**Настойка конского каштана.** Аптечную настойку конского каштана (эскузан) принимают по 10 – 20 капель 3 раза в день за 30 мин до еды. Можно приготовить настойку самостоятельно. Для этого надо измельчить 10 г цвет-



ков, коры или коры ветвей, залить их 100 мл спирта или водки и дать настояться в течение 10 сут. После этого настой процедить и принимать по 30 капель 3 раза в день за 30 мин до еды. Можно также смазывать настоем участки кожи в местах расширения вен. Рекомендуется также пить свежий сок цветков каштана – 30 капель на 1 ст. ложку воды 2 раза в день.

Препараты конского каштана понижают свертываемость крови, рассасывают уже имеющиеся тромбы и предотвращают образование новых, укрепляют венозную стенку. Их применяют как вспомогательное средство на всех стадиях варикозного расширения вен и при тромбофлебитах.

Отвар коры каштана. Кожуру семян каштана (100 г) заливают 2 л кипящей воды и кипятят в течение 15 мин на водяной бане. Дают остыть 30 мин и процеживают. Используют в качестве ножных ванн. Отвар особенно полезен против болей и судорог в икрах при варикозной болезни.

Сок цветков каштана. Отжать сок цветков каштана и принимать по 20-30 капель на 1 столовую ложку воды 2 – 3 раза в день при варикозной болезни и геморрое.

С целью улучшения метаболических процессов в аптечной сети можно приобрести лекарственные препараты для наружного применения с ангиопротекторным действием, которые изготовлены из конского каштана и содержат действующее вещество эсцин (aescin): “Эссавен® гель”, “Венитан”, “Венитан®”, “Веноплант”. Для тех же целей в гомеопатии применяется настойка (в третьем десятичном разведении), а также мазь, содержащая 10% настойки.

Свежевыдавленный сок из цветков пьют при варикозной болезни, тромбофлебитах и геморрое. Настойку цветков или плодов – при варикозном расширении вен и геморрое

**Каланхоэ перистое.** Листья каланхоэ содержат полисахариды, флавоноиды, катехины, дубильные вещества, органические кислоты (яблочную, щавелевую, лимонную), ферменты, а также минеральные соли, витамины и микроэлементы. Сок каланхоэ имеет антисептические и противовоспалительные свойства, способствует быстрому очищению гнойных ран и их эпителизации, подавляя образование грануляционной ткани в пролиферативной фазе воспаления. Экспериментальные результаты позволили рекомендовать сок и мазь каланхоэ в качестве наружного противовоспалительного средства. Применяется в народной медицине (Лікарські рослини, 1989).

Настойка листьев каланхоэ. Настойка каланхоэ особенно эффективна при начальных признаках варикозной болезни: усталость, боли в ногах и едва появившейся синей сеточке на ногах.

В поллитровую банку, наполовину наполненную срезанными листьями, наливают доверху спирт или водку. Помещают в темное место на 7 – 14 сут при температуре + 8...+ 14°C и периодически взбалтывают. Настойку процеживают и затем используют для натирания ног, начиная от ступни и выше, к бедру. Боль и усталость проходят сразу. Косметический эффект в виде исчезновения венозной сетки на нижних конечностях отмечается через три – четыре месяца.

Мазь каланхоэ готовят *ex tempore* по следующей прописи: ланолина безводного 60 г, сока каланхоэ 40 мл, фуразолидона 0,25 г, новокаина 0,25 г. Сок и мазь каланхоэ применяют при гнойно-некротических процессах, трофических язвах голени, пролежнях.

Сок каланхоэ широко применяют при лечении больных с трофическими язвами и другими типами язв (варикозные, посттромбофлебитические и посттравматические), накладывая на поверхность язвы 4 – 5 слоёв марли, обильно смоченной соком. Повязку увлажняют соком растения дважды в день, меняют повязки через 1 – 2 дня.

Сок каланхоэ выпускают в ампулах по 3, 5 и 10 мл, во флаконах по 20 и 100 мл. Мазь каланхоэ выпускают по 10, 30, 50 г в оригинальной упаковке.

**Лещина обыкновенная.** Кора и листья лещины содержат дубильные вещества (флобафены и танины) и эфирное масло. Кроме того, в листьях лещины содержатся флавоноиды, альдегиды, алкалоиды, пальмитиновая кислота, витамин С и каротин. В коре содержится тритерпеноид бетулин. Благодаря такому химическому составу препараты лещины оказывают антисептическое, противовоспалительное, сосудосуживающее действие, поэтому их широко применяли в народной медицине при вено- и капиллярнопатии: варикозной болезни, перифлебитах, язвах на голеньях и капиллярных геморрагиях (Лікарські рослини, 1989).

Чай из листьев орешника. Молодые листья лещины обыкновенной (сбирать и сушить в июне) высушивают в тени и готовят из них чай. При этом 1 ст. ложку листьев запаривают в 1 стакане кипятка, настаивают 10 – 15 мин и пьют по полстакана 4 раза в день. Чай употребляют при расширении мелких вен, тромбозах вен и трофических язвах.

Отвар коры орешника. 1 ст. ложку измельченной коры орешника кипятят в 500 мл воды на водяной бане в течение 10 мин. Охлаждают 30 мин, процеживают и пьют по полстакана 4 раза в день до еды.

**Хмель обыкновенный.** Шишки хмеля содержат эфирное масло, горькие вещества (гумулон, лупулон и др.), холин, аспарагин, органические кислоты (валериановую, изовалериановую, п-аминобензойную). Галеновые препараты хмеля используют как успокаивающее, анальгетическое и спазмолитическое средство, а также наружно в дерматологической практике. Хмель содержит также эстрогенно действующие вещества. Оказывает стимулирующее действие на менструальный цикл.

В эксперименте на животных установлено активное воздействие хмеля на процессы регенерации в эпидермисе кожи, в слизистых оболочках и улучшение жизнедеятельности волосяных луковиц, а также выявлены бактерицидные и фунгицидные свойства растения.

Особенно эффективные результаты отмечены при аллергических и профессиональных дерматитах, дистрофических процессах в слизистых оболочках и кожных покровах, вследствие трофических изменений кожи при тромбозах вен, осложняющих течение варикозной болезни.

Хмель относится к *ядовитым растениям*, поэтому его используют с осторожностью. При передозировке возможны побочные явления в виде тошноты, рвоты, головной боли, ощущения общей слабости.

**Настой соплодий хмеля.** Две столовые ложки сухих измельченных шишек хмеля заливают 0,5 л кипятка и подогревают в течение 15 мин на водяной бане. Настою дают остыть 25 мин и процеживают. Пьют по полстакана 3 раза в день за полчаса до еды в качестве мочегонного или 1 стакан на ночь как снотворное. Чаще настоем хмеля используют в качестве холодных примочек, что способствует уменьшению болей в ногах за счёт уменьшения отёка, воспаления в венах. Хмель в составе комбинированных препаратов – валокардина, санасона (ЛЕК, Словения) оказывает также общее успокаивающее действие (Лікарські рослини, 1989).

Настой соплодий (6 г на 250 мл воды) принимают по четверти стакана 3 раза в день перед едой и на ночь.

**Донник лекарственный.** Трава донника лекарственного содержит кумарин (душистое вещество с запахом сена), мелилотин, кумаровую и мелилотовую кислоты, гликозид мелилотовид, производные пурина, жироподобные вещества, белки и эфирные масла. Донник как лекарственное растение использовался в глубокой древности и широко применяется в наше время в народной медицине многих стран. Препараты донника лекарственного наряду со многими другими свойствами обладают болеутоляющим, антикоагулянтным и ранозаживляющим действием, усиливают кровоток, способствуют уменьшению отеков и устранению воспалительных процессов. (Лікарські рослини, 1989). Ввиду *опасности отравления* применяя донник как внутреннее средство следует только под контролем врача.

**Настой травы донника лекарственного.** Траву донника лекарственного настаивают в соотношении 6 г на 300 мл кипятка в тепле в течение 2 ч. Принимают по ¼ стакана 3 раза в день через 15 мин после еды.

2 столовые ложки травы настаивают 10 мин в 0,5 л воды в закрытой посуде на горячей плите. Употребляют для ванн и компрессов (В.П. Махлаук, 1967).

**Клевер луговой.** Трава содержит флавоноиды, кумарины и близкие соединения, обладающие эстрогенными свойствами, феноловые кислоты, каротиноиды, витамины С, Е, дубильные вещества, ситостеролы, эфирные масла.

Входит в Британскую травяную фармакопею как средство дерматологического действия. Применяется в народной медицине в виде настоя и настойки как мочегонное, потогонное, антисептическое, противоязвенно-лепторическое средство. Наружно – в виде компрессов или размятых листьев, которые накладывают на гноящиеся язвы, раны, участки ожогов (В.П. Махлаук, 1967).

**Настой** готовят из столовой ложки сырья на стакан воды; пьют по ¼ стакана 3 раза в день (Махлаук, 1967). **Настойку** готовят из 40 г сырья и 500 мл 40° спирта, выдерживают 10 сут, процеживают и пьют 3 раза по 20 мл за 10 мин до еды. Курс лечения проводят в течение 3 мес с перерывом 10 дней (Т.И. Ковалёва, 1971).

**Софора японская.** В цветках и плодах софоры японской содержится большое количество флавоноидов, в основном рутин. Кроме рутина в плодах софоры имеется кемпферол-3-рутинозид, кверцетин-3-рутинозид, генистеин-4-софорабозид и другие флавоноиды. Рутин, особенно в ком-

плексе с аскорбиновой кислотой, обладает способностью укреплять стенки сосудов, а также уменьшать их ломкость (Лікарські рослини, 1989).

*Настойка цветков софоры японской.* 100 г цветков софоры японской и 30 – 40 лепестков чайной розы заливают 0,5 л 40° спирта и настаивают в темном месте в течение 10 сут. Отцеживают. Принимают по 30 капель 3 раза в день. Курс лечения – 30 дней. После 20-дневного перерыва курс лечения повторяют.

*Настойка плодов софоры японской.* Плоды софоры японской (100 г) промывают теплой водой, нарезают и заливают 250 мл 40° спирта, настаивают в течение 2 недель, процеживают. Принимают 10 дней по 10 капель, следующие 10 дней – по 20 капель, затем еще 10 дней – по 30 капель и делают перерыв на 10 дней. После перерыва возобновляют прием настойки по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды в течение 10 дней и после 20-дневного перерыва курс лечения вновь начинают с 10 капель.

Имеется много лекарственных средств, в состав которых входят флавоноид рутозид (rutozide): венорутан<sup>®</sup> 300, венорутан<sup>®</sup> гель, венорутан<sup>®</sup> форте, а также троксерутин (troxerutin): венорутинол, троксевазин, троксевазин<sup>®</sup>, троксерутин, троксегель-КМП, троксерутин врамед, троксерутин-КМП, которые применяют как внутрь для общей терапии, так и наружно – местно.

**Акация белая.** Цветки акации содержат эфирное масло, сложные эфиры, в том числе эфиры салициловой кислоты, в коре – танины и ядовитый токсальбумин робин, в листьях – флавоноидный гликозид робинин (Лікарські рослини, 1989).

*Настойка из цветков акации.* Четыре столовые ложки измельченных цветков белой акации заливают 100 мл 70° спирта или водкой. Настаивают в течение 7 – 10 сут, затем профильтровывают. Используют при тромбофлебитах поверхностных вен с помощью легкого втирания в кожу в области покраснения и узлов.

***Ни в коем случае нельзя производить интенсивное втирание и массирование кожи!***

**Зверобой продырявленный.** Трава зверобой содержит флавоноиды, эфирное масло, дубильные, смолистые вещества, каротин и аскорбиновую кислоту. Препараты зверобой снимают спазм капилляров, улучшают венозное кровообращение и проявляют капилляроукрепляющее, улучшающее трофику действие. Благодаря этим свойствам его препараты назначают при нарушениях периферического кровотока с явлениями застоя. При местном использовании особенно выражено противовоспалительное, вяжущее и бактериостатическое действие зверобоя. Он способствует заживлению дистрофических процессов, как эпителиотоническое средство при язвенных процессах на слизистых и коже (Лікарські рослини, 1989).

*Зверобойное масло.* Измельченную траву зверобой смешивают с растительным маслом (льняным, подсолнечным, предпочтительно оливковым, персиковым, миндальным) в соотношении 1:10, прогревают в течение 3 ч на водяной бане и настаивают 6 – 8 ч. После этого траву отжимают и полученный масляный экстракт профильтровывают. Полученное масло зверобой имеет красный цвет. Его используют для обработки кожи при

варикозных трофических язвах, дерматитах и сухой экземе. Препарат обладает очень сильным фитонцидным действием, кроме того, масло способствует лечению диатеза, аллергии и оказывает сильное противовоспалительное действие.

**Полынь горькая.** Сырье полыни горькой содержит эфирное масло, флавоноиды (гликозид анабсинтин), дубильные вещества, лигнаны, органические кислоты, каротин, витамины С, В<sub>6</sub> и др. Полынь обладает противовоспалительными и антисептическими свойствами. При наружном использовании препараты полыни действуют обезболивающе, антисептически, противовоспалительно.

**Длительное и в больших дозах употребление препаратов полыни внутрь может вызвать отравление! Препараты не рекомендуются использовать во время беременности и в период лактации** (Лікарські рослини, 1989).

**Полынь горькая.** Горсть растолченных в ступке свежих листьев и цветков полыни смешивают с холодной простоквашей или кефиром. Полученную смесь на 30 – 40 мин наносят на 3 – 4 слоя марли, приложенной к местам наиболее расширенных вен. Процедуру выполнять 2 раза в день в течение 4 дней. Через неделю курс лечения можно повторить.

**Компрессы из полыни.** Смешивают толченую свежую полынь с простоквашей, наносят смесь на марлю или рыхлую ткань и прикладывают к ногам в тех местах, где вены наиболее расширены. Ноги приподнимают на небольшое возвышение и тщательно закрывают целлофаном. Через час компресс следует снять.

**Вербена лекарственная.** Трава вербены содержит иридоиды: аукубин, вербеналин (*ядовит!*), вербенин, тритерпеноиды, алкалоиды, таннин, эфирное масло, большое количество кремниевой кислоты (Лікарські рослини, 1989). Популярна в народной медицине, назначается при различных заболеваниях как потогонное, при малярии, лихорадке, как противоопухолевое; в Индии – контрацептивное. Официальна в ряде стран Европы.

**Настой травы вербены лекарственной.** Настой травы готовят в соотношении 6 г травы на 100 мл кипятка. Настаивают в течение 1 ч в термосе, процеживают, охлаждают и принимают по 1 столовой ложке 5 – 6 раз в день.

**Настойка мускатного ореха.** Мелко натертый мускатный орех в количестве 200 г настаивают в литре 40° спирта в течение недели. Принимают по 20 мл 3 раза в день. Курс лечения составляет 1 мес и это средство считается одним из самых сильнейших при лечении варикозной болезни. В народе мускатником пользуются как abortивным средством.

**В больших количествах вызывает наркотическое состояние!** (Манфريد Павлов, 1998).

**Отвар семян льна.** Отвар назначают для снятия отеков нижних конечностей. 4 ложки льняного семени заливают 1 л кипячённой охлаждённой до + 45...+ 50°С воды и настаивают его на водяной бане в течение 10 – 15 мин, после чего ставят в теплое место и настаивают в течение 1 ч. Отвар процеживают и для вкуса добавляют лимонный или другой фрукто-

вый сок. Пьют по полстакана через 2 ч 6 – 8 раз в день горячим. Курс лечения – 2 – 3 недели.

**Обертывание нижних конечностей березовыми листьями.** Обертывания используют для снятия отеков нижних конечностей. В мешки из хлопчатобумажной ткани длиной до колена или в зашитые снизу спортивные брюки набивают свежих березовых листьев, чтобы обхватывающий больную ногу слой был не менее 3 – 4 см. Ноги при этом начинают сильно потеть. Компресс следует держать 3 – 4 часа. Курс лечения – 3 – 4 сеанса.

**Отвар коры ивы или дуба.** Готовят 100 г смеси коры дуба и ивы в соотношении 1:1, заливают 5 л кипящей воды и кипятят в течение 15 мин, после чего охлаждают 35 мин и процеживают. Используют для холодных ножных ванн при варикозном расширении вен.

**Обертывания листьями сирени.** Свежими листьями сирени обыкновенной обкладывают участки расширенных и покрасневших вен при тромбофлебите. Листья меняют каждый час.

**Свежие помидоры.** Нарезанные ломтиками свежие созревшие помидоры или их кашицу прикладывают к участкам с расширенными венами. Через 3 – 4 ч ломтики меняют. Процедуру можно проводить ежедневно.

### **Средства от запоров**

Поскольку запоры, особенно хронические, также могут служить косвенной причиной появления варикозного расширения вен, приводим несколько рецептов траволечения.

**Нектар из алоэ.** Срезанные листья алоэ положить на две недели в холодильник, потом отжать сок и смешать его с медом в равных соотношениях. Принимать по полстакана в день утром натощак. Через 2 дня дозу уменьшают до окончательного налаживания работы желудка.

**Средства, активизирующие работу кишок.** Средства предназначены для длительного применения и состоят из настоев, в которых содержится достаточное количество органических кислот, микро- и макроэлементов (калия, магния), витаминов, например настоев, отваров, компотов, в которых долго варились чернослив или овес, сухофрукты; теплого капустного рассола; рассола капусты с дрожжами; простокваши; чая, компота из сушеных вишен и яблок. Эффективно также употребление пектинов, богатых клетчаткой овощей и фруктов, отрубей, морской капусты, семян льна, айвы, растительных масел. Следует исключить слабительные, которые содержат антраценпроизводные (крушина, сенна, корень ревеня и др.), поскольку они усиливают приток крови к органам малого таза и способствуют застоynom явлениям в венозной системе.

Кроме указанных рецептов, для лечения варикозной болезни широко применяют настои и отвары таких трав, как сушеница болотная, бессмертник, береза повислая, листья брусники, тысячелистник обыкновенный, ромашка аптечная, хвощ полевой, солодка, льнянка обыкновенная, подорожник, череда, фиалка трехцветная и другие.

### **Общая фитотерапия варикозной болезни**

Комплексная, этиопатогенетическая фитотерапия варикозной болезни предусматривает применение внутрь лекарственных средств растительного происхождения с разнонаправленным фармакологическим действием: антиатеросклеротическим, венотоническим, ангиопротекторным, противовоспалительным, мочегонным, поливитаминным, нормализующим артериальное давление и стимулирующим регенерацию. Этим требованиям отвечают сборы, составленные из растительного сырья, проверенные многолетним эмпирическим опытом, хотя в них исключены рациональность и аспекты классической технологии приготовления, которые рекомендует фармакопея. Однако беременным не рекомендуется принимать фитосборы, ибо в некоторых случаях они могут повышать тонус мускулатуры матки и действовать абортивно, а иногда и токсично как на плод, так и организм беременной (см. табл. 11.2).

Во избежание нежелательных фармакологических эффектов беременные могут использовать эти фитопрописи для местного применения (прохладных ванночек, втираний, компрессов).

Для фитотерапии рекомендуются сборы следующих составов:

1. *Листья березы, трава донника, листья земляники лесной, трава лабазника, листья манжетки, солома овса, корень одуванчика – поровну.*

8 г сбора залить 350 мл кипятка, нагревать на водяной бане в течение 10 мин, настаивать в тепле 30 мин, процедить. Принимать в теплом виде по полстакана 3 раза в день через 20 мин после еды.

2. *Листья вахты, трава горца почечуйного, трава душицы, кора ивы, цветки клевера, плоды можжевельника – поровну.*

8 г измельченного в порошок сбора залить 300 мл кипятка, кипятить 3 мин, настаивать в тепле в течение 1 час, процедить. Принимать в теплом виде по полстакана 3 раза в день после еды.

3. *Листья брусники, трава вереска, цветки каштана конского, цветки коровяка, листья первоцвета, листья смородины черной, трава фиалки трехцветной, трава хвоща полевого – поровну.*

7 г измельченного в порошок сбора залить 350 мл кипятка, настаивать в термосе 3 ч, процедить. Принимать в теплом виде по полстакана 3 раза в день через 15 мин после еды.

4. *Трава буквицы, трава спорыша, корневище девясила, кора ивы, цветки калины, цветки клевера лугового, корневище аира – поровну.*

8 г сбора залить 350 мл холодной воды, настаивать в течение 6 – 8 ч, довести до кипения (не кипятить), охладить, процедить. Принимать в теплом виде по полстакана 3 раза в день через 20 мин после еды.

5. *Листья березы, цветки василька, трава горца перечного, трава донника, листья ореха лесного, трава пастушьей сумки, корень цикория – поровну.*

Готовить и принимать, как № 1.

6. Листья брусники, цветки бузины черной, трава вереска, цветки каштана конского, трава лабазника, трава любистка, трава хвоща полевого – поровну.

Готовить и принимать, как № 3.

7. Листья березы, листья брусники, трава горца почечуйного, трава донника, листья земляники лесной, трава иссопа, цветки клевера лугового, листья ореха лесного, корень одуванчика, трава пастушьей сумки, цветки татарника – поровну.

Готовить и принимать, как № 2.

8. Трава буквицы, трава горца перечного, корневище девясила, трава душицы, кора каштана конского, плоды можжевельника, солома овса, листья первоцвета, трава фиалки трехцветной, корень цикория, трава ясенника – поровну.

Готовить и принимать, как № 1.

В рецептуре приведены средние суточные дозы, наиболее эффективные для лиц с массой тела 60 – 70 кг. При большей массе тела суточную дозу следует увеличить по 0,5 г на каждые 10 кг массы. Рекомендуемые фитосборы обладают универсальным действием, их выбор определяется в основном наличием лекарственного сырья.

Фитосборы принимают курсами по 2 – 2,5 мес с перерывами на 10 – 14 дней, чередуя их между собой при каждом новом курсе.

**Беременным фитосборы противопоказаны!**

**Фитотерапия варикозной болезни, осложненной тромбозом**

В этих случаях фитотерапия проводится только под наблюдением хирурга на фоне медикаментозного лечения. Для общей фитотерапии больными с тромбозом, трофическими изменениями кожи используются лекарственные растения с антикоагулянтным, антиагрегантным, противовоспалительным и мочегонным действием. В данном случае фитотерапия играет вспомогательную роль.

Для местного лечения кроме выше перечисленных требуются лекарственные растительные средства, обладающие репаративными, обволакивающими и вяжущими свойствами. Применяются сложные фитосборы, включающие растения со всеми необходимыми видами действия. Лекарственные растения не вызывают опасных сдвигов в состоянии свертывающей системы крови, однако контроль ее показателей обязателен, особенно в начале и в процессе лечения.

Основными принципами фитотерапии при варикозной болезни, осложненной тромбозом, есть:

- противовоспалительные фитосредства, которые уменьшают воспаление сосудистой стенки различного происхождения;
- антисклеротические средства, которые также благоприятно влияют на состояние внутренней поверхности сосудов;
- профилактика повышенной свёртываемости крови;
- нормализация скорости замедленного кровообращения.



Для лечения тромбоза вен применяют аптечную настойку каштана конского – эскузан – либо домашнюю настойку цветков или плодов каштана конского (50 г цветков или плодов на 0,5 л водки). Дозировка – по 30 – 40 капель 3 – 4 раза в день перед едой. Можно использовать аптечный экстракт каштана конского в таблетках (эсфлазид).

**Внутрь назначают фитосборы такого состава:**

1. Корневище аира, листья березы, трава вербены, трава горца перечного, трава донника, листья земляники, цветки каштана конского, цветки коровяка, листья мать-и-мачехи, трава пустырника, цветки татарника, трава череды – поровну.

10 г измельченного в порошок сбора залить 350 мл кипятка, нагревать на водяной бане 15 мин, настаивать в тепле в течение 2 ч, процедить. Принимать по полстакана 3 – 4 раза в день через 20 мин после еды.

2. Листья брусники, цветки бузины черной, листья вахты, трава горца почечуйного, корневище девясила, кора ивы белой, цветки календулы, трава лабазника, солома овса, трава репешка, трава чабреца, трава шандры – поровну.

8 г измельченного в порошок сбора залить 350 мл кипятка, кипятить 2 мин, настаивать в тепле (термосе) 3 ч, процедить. Принимать, как № 1.

3. Трава буквицы, трава вербены, трава спорыша, цветки клевера лугового, листья ореха лесного, корень одуванчика, листья мать-и-мачехи, трава пустырника, цветки ромашки, трава сушеницы болотной, створки стручков фасоли, корень цикория, трава чистотела – поровну.

Готовить и применять, как № 1.

4. Корневище аира, цветки бузины черной, цветки василька, корневище девясила, трава донника, листья земляники лесной, листья капины, цветки каштана конского, листья любистка, листья ореха грецкого, листья подорожника, листья сирени, трава хвоща полевого – поровну.

10 г сбора залить 350 мл холодной воды, настаивать в течение 6 ч, довести до кипения (не кипятить!), настаивать в тепле 1 ч, процедить.

Применять как, № 1.

5. Листья березы, трава горца почечуйного, трава донника, трава иссопа, цветки клевера лугового, листья малины лесной, корень одуванчика, трава первоцвета, створки стручков фасоли, корень стальника – поровну.

Готовить и применять, как № 1.

6. Листья брусники, побеги вереска, трава спорыша, кора ивы белой, цветки календулы, кора каштана конского, листья манжетки, солома овса, листья подорожника, листья сирени, трава сушеницы, трава хвоща полевого – поровну.

Готовить, как № 2. Применять, как № 1.

Суточные дозы корректируются в зависимости от массы тела, как указано выше. В течение первого года лечения тромбоза вен фитосборы применяют непрерывно, меняя их каждые 2 – 2,5 мес, а затем проводят прерывистую фитотерапию курсами по 1,5 – 2 мес с перерывами между ними на 7 – 10 дней.

С давних времен при лечении многих заболеваний особой популярностью пользуется **мумие**, которое улучшает заживление ран и язв, обладает противовоспалительным, общеукрепляющим и стимулирующим действием. При варикозной болезни и тромбозах мумие принимают, разводя его в 1 ст. ложке кипяченой воды, по 0,15 г 2 раза в день между приемами пищи в течение 10 – 12 дней. Первые результаты начинают появляться уже после 4 – 6 дней лечения.

**Местную фитотерапию тромбоза** мазями или примочками начинают с осторожностью с первых дней болезни и активизируют в подостром периоде и в фазе ремиссии.

**Для мазей и примочек рекомендуются фитосборы следующих составов:**

1. *Корневище горца змеиноного, листья Melissa, семена льна, трава душицы, цветки календулы, цветки клевера, корень одуванчика, хвоя пихты, цветки ромашки, листья сирени, трава чистотела, листья эвкалипта – поровну.*

2. *Кора ивы белой, листья вахты, трава зверобоя, исландский мох, цветки каштана конского, трава лабазника, листья манжетки, листья первоцвета, трава полыни, лепестки цветков розы, трава череды, листья шалфея – поровну.*

3. *Трава душицы, трава иссопа, листья земляники лесной, цветки клевера лугового, корень лопуха, листья малины, солома овса, листья ореха грецкого, трава репешка, листья татарника, трава чабреца, трава шандры – поровну.*

4. *Кора ивы белой, листья подорожника, листья сирени, цветки клевера, цветки коровяка, листья мать-и-мачехи, соплодия ольхи, хвоя пихты, трава череды, трава чистотела, трава ясенника – поровну.*

5. *Листья вахты, корневище горца змеиноного, плоды каштана конского, семена льна, трава полыни обыкновенной, лепестки цветков розы, корень стальника, листья эвкалипта – поровну.*

6. *Трава зверобоя, трава лабазника, исландский мох, цветки ромашки, цветки календулы, листья манжетки, листья мать-и-мачехи, побеги паслена черного, корень цикория – поровну.*

**Мази готовят следующими способами:**

• 20 г измельченного в порошок сбора залить 100 мл кипятка, кипятить на малом огне при постоянном помешивании в течение 5 мин, смешать с расплавленным внутренним свиным жиром (смазьцем) и растительным маслом (по 75 г), остудить, хранить в холодильнике.

• 30 г измельченного в порошок сбора смешать со 100 г свиного смальца и 100 г растительного масла, нагревать на водяной бане в течение 10 мин, постоянно помешивая, добавить 50 мл семян льна (1 чайную ложку измельченных в муку семян варить 10 мин в 50 мл воды, постоянно помешивая и сохраняя объем), все смешать, остудить, хранить в холодильнике.

• 20 г сбора и 5 г семян льна измельчить в порошок, смешать с 50 мл воды, 150 мл растительного масла, нагревать на водяной бане в течение 15 мин, остудить, хранить в холодильнике.

Мазь наносят толстым слоем на пораженную область, покрывают двумя слоями бинта, одним слоем компрессной бумаги и забинтовывают. Менять повязки следует 3 раза в день. Мази из лекарственных растений можно сочетать с официальными мазями (троксевазиновой, гепариновой и др.).

Для **примочек** 10 г измельченного в порошок сбора заливают 300 мл воды, варят на водяной бане в течение 15 мин, настаивают в тепле 2 ч, остужают и процеживают. Смачивают настоем сложенную в 4 – 6 слоев марлю, слегка ее отжимают и накладывают на пораженную поверхность, покрыв компрессной бумагой и зафиксировав бинтом. Примочки следует менять 2 – 3 раза в день.

Кроме того, для **местного лечения тромбофлебита** применяют такие способы:

- медовые компрессы в течение 7 дней на ночь. Разогретый мед наносят тонким слоем на широкую полоску хлопчатобумажной ткани, которую укладывают на участки с варикозными и воспаленными узлами. Сверху укладывают большой по размерам кусок полиэтилена и фиксируют компресс эластичным бинтом. Для повторных компрессов используют ту же ткань, только добавляют мед. Первые 2 – 3 процедуры могут сопровождаться тянущими болями;
- листья ежевики распаривают в горячей воде в течение 5 мин и прикладывают к пораженному участку кожи;
- семена льна (2 чайные ложки) заливают 100 мл кипятка, варят на малом огне 15 мин, остужают до температуры 38 – 39°C и, завернув в 3 – 4 слоя марли, прикладывают к пораженному участку, зафиксировав бинтом;
- листья сирени применяют, как листья ежевики;
- листья горца змеиного (свежесобранные) прикладывают к пораженному участку кожи.

В дневные часы после вышеперечисленных процедур вымытые прохладной водой ноги полезно смазать в местах расширенных вен гомеопатическими мазями: гамамелис, эскулюс. При отсутствии явлений тромбофлебита гомеопатические мази можно активно втирать в кожу над варикозно расширенными венами.

Большим с тромбофлебитом и хронической венозной недостаточностью назначают практически непрерывную фитотерапию, чередуя сборы с приемом настоев отдельных растений. Монофитотерапия применяется только после стихания активного воспаления и уменьшения застоя крови. Длительность курсов применения фитосборов и отдельных растений индивидуальна. Обычно фитосбор употребляют в течение 2 – 2,5 мес, а монофитотерапию – не более 4 недель. После монофитотерапии назначают фитосбор другого состава.

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – №2. – С. 40 – 45.
2. Акушерство: Учебник / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др.; Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
3. Аляутдина О.С., Смирнова Л.М., Брагинская С.Г. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбеморрагических осложнений // Акушерство и гинекология. – 1999. – №3. – С. 18 – 23.
4. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. – Prague: IT-Studio, 1998. – 162 с.
5. Антифосфолипидный синдром в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Метод. рекоменд. / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, Э.Б. Яковлева и др. – Донецк, 2000. – 20 с.
6. Аншелевич Ю.В., Сорокина Т.А. Тромбозмболия легочной артерии. – Рига: Зинатне, 1983. – С.43 – 54.
7. Артамонов В.С., Федун З.В., Жесткова И.В. ДВС-синдром в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 1993. – 192 с.
8. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбозмболия легочной артерии. Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика. – М.: Триада-Х, 2000. – 136 с.
9. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 244 с.
10. Балуда М.В., Балуда В.П. Низкомолекулярные гепарины – эффективный путь профилактики тромбозов // Южно-Рос. мед. журн. – 1997. – № 1. – С.3 – 13.
11. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М., 1998. – С. 356 – 433.
13. Баркаган З.С. Классификация гематогенных тромбофилий. // В кн.: Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний. – СПб., 1991. – С. 5 – 15.
14. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М.: Ньюмедиамед, 2000. – 148 с.
15. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – 2-е изд., доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
16. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.
17. Белоярцев Д.Ф. Заболевания венозной системы нижних конечностей. // Рус. мед. журнал. – 1997. – Т. 5. – №18. – С.1177 – 1181.
18. Беседин В.Н. Тромбопластическая и фибринолитическая активность тканей внутренних половых органов женщин при их некоторых патологических состояниях / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Львов, 1968. – 16 с.
19. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1193. – 344 с.
20. Варикозная болезнь нижних конечностей и ее осложнения / В.А. Харберюш, А.А. Соболев, П.Г. Кондратенко и др. – Донецк, 1999. – 112 с.

21. *Вдовина Г.Ф.* Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства тканей матки в онтогенезе / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Тарту, 1979. – 21 с.
22. *Вдовина Г.Ф., Скипетров В.П.* Изменения гемокоагуляции у гинекологических больных во время операции. // Акуш. и гинекол. – № 5. – С. 27 – 29.
23. *Венозный тромбоз нижних конечностей и тромбозомболия легочной артерии* / П.И. Тураев, О.Е. Бобров, Ю.С. Семенюк и др. – К.: Феникс, 2002. – 118 с.
24. *Вернигородський В.С.* Зміни мікроциркуляторного русла у хворих на цукровий діабет під впливом радонотерапії // Мікроциркуляція і її візантийні зміни: Матер. 2-й міжнарод. конф. (Київ, 22 – 24 мая 2002 г.) – К.: ІПЦ Алкон, 2002. – С.46 – 47.
25. *Влияние плазмафереза на реологические свойства крови у больных с аллергическими заболеваниями.* // М.К. Бахшиян, Р.А. Ованесян, Р.Г. Межлумян. // Микроциркуляция и ее возрастные изменения: Матер. 2-й международ. конф. (Київ, 22 – 24 мая 2002 г.) – К.: ІПЦ Алкон, 2002. – С.31 – 32.
26. *Гинекология по Эмилю Новаку.* / Под ред. Дж. Берега, И. Адаши и П. Хиллард. Пер. с англ. – М.: Практика, 2002. – 896 с.
27. *Голота В.Я., Гамисония М.Ш.* Тромботические и геморрагические осложнения в структуре материнской смертности, данные ретроспективного анализа // 36. научных работ Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. – К.: ТМК, 1999. – С.33 – 36.
28. *Голота В.Я., Гамисония М.Ш., Платонова Т.М., Макогоненко Е.М.* Ранняя диагностика и профилактика тромботических осложнений после операции кесарева разреза // Педиатрия, акуш. та гінек. – № 3. – 2000. – С. 104 – 107.
29. *Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Демченко О.Б.* Применение препарата "рефортан" для коррекции гемореологических нарушений у беременных с плацентарной недостаточностью / Актуальные проблемы тромбоза и нарушений гемостаза в клинической медицине: Матер. науч.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 22.
30. *Громова А.М., Сиса О.М.* Застосування аутоплазми з метою корекції системи гемостазу під час гінекологічних операцій // 36. наук. работ Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. – К.: интермед, 2002. – С. 28 – 30.
31. *Гуртовой Б.Л., Серов В.Н., Макацария А.Д.* Гнойно-септические заболевания в акушерстве. – М.: Медицина, 1981. – 256 с.
32. *Демина Т.Н., Черных С.В., Джеломанова С.А.* Применение плазмафереза в комплексном лечении беременных с антифосфолипидным синдромом // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2001. – Т. 6. – №2. – С. 41 – 42.
33. *Дон Х.* Принятие решений в интенсивной терапии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
34. *Дослідження механізмів регуляції агрегаційної здатності тромбоцитів за умови цукрового діабету 1-го типу* / Н. О. Сибірна, Л. Дробот, О. Кулачковський та ін. / Актуальные проблемы тромбоза и нарушений гемостаза в клинической медицине: Матер. науч.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 85 – 86.
35. *Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д.* Болезни артерий и вен: Справ. руководство для практического врача. – 2-е изд. – М.: Сов. спорт, 2001. – 256 с.
36. *Елисеев О.М., Шехтман М.М.* Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. – Ростов н/Д.: Феникс, 1997. – 640 с.
37. *Зильбер А.П.* Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1999. – 120 с.
38. *Злочевский П.М.* Тромбозомболия легочной артерии. – М.: Медицина, 1978. – 128 с.

39. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
40. *Иващенко Т.И., Голикова И.П.* Роль реологических и гемостазиологических нарушений в патологии развития атеросклеротического процесса при ИБС // Микроциркуляция и ее возрастные изменения: Матер. 2-й междунар. конф. (Киев, 22 – 24 мая 2002 г.) – К.: ИПЦ Алкон, 2002. – С. 127 – 128.
41. *Исследование системы крови в клинической практике* / Под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова. – М.: Триада – X, 1997. – 480 с.
42. *Кидралиева А.С.* Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности с антифосфолипидным синдромом – Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1994. – 18 с.
43. *Кириченко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И.* Варикозная болезнь вен малого таза // В кн.: Флебология: Руководство для врачей. / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – С. 574 – 585.
44. *Кириченко А.И., Золотухин И.А.* // Клексан при лечении острого венозного тромбоза. // Терапевтический архив. – 1998,9. – С. 91 – 92.
45. *Кінах М.В., Михайлович В.В.* Антикоагулянтна терапія і її лабораторний контроль. / Метод. рекомендації. – Львів, 2000. – 35 с.
46. *Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии* / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. – М.: Триада-X, – 2001. – 336 с.
47. *Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ.* / Под ред. Ю.Л. Шевченко, И.Н. Денисова, В.Н. Кулакова, Р.М. Хаитова. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 1248 с.
48. *Клініко-лабораторні особливості синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з тромбоемболіями поверхневих вен нижніх кінцівок* / М.В. Суховій, П.В. Ющенко, В.І. Семеняка та ін. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 95 – 96.
49. *Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н.* Участие фибронектина в тромбоцитарных реакциях при прогрессировании артериальной гипертензии // Актуальные проблемы тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матеріали наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 43 – 44.
50. *Ковальчук Я.Н., Токова З.З.* Материнская смертность от тромбозомболических осложнений и возможности ее профилактики // Вестник акуш.-гин. – 1997. – № 2. – С. 23 – 27.
51. *Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.* / Т.Н. Платонова, Т.М. Чернышенко, О.В. Горницкая и др. // Лабор. диагностика. – 2000. – № 3. – С. 3 – 11.
52. *Комплексное лечение массивной и субмассивной тромбозомболии легочной артерии* / Б.М. Тодуров, Е.В. Шныркова, В.А. Шевченко и др. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003, в. – С. 108 – 110.
53. *Компресійне лікування захворювань вен нижніх кінцівок (методичні рекомендації)* / І.І. Сухарев, Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер та ін. – К., 2001. – 27 с.
54. *Корольов А.Е.* Интенсивная терапия та знеболювання у хворих з тромбоемболією легеневої артерії / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2001. – 19 с.
55. *Корячкин В.А.* Эмболии и тромбозы. // Интенсивная терапия угрожающих состояний / Под ред. В.А. Корячкина и В.И. Страшнова. – СПб.: Санкт-Петерб. мед. изд-во, 2002. – С.196 – 204.

56. Костилев М.В., Поляченко Ю.В., Саєнко В.Ф., Сморжевський В.Й. Профілактика венозних тромбозів та емболій. – К.: Макком, 2001. – 120 с.

57. Кравченко О.В., Ясніковська С.М. Роль змін показників системи фібринолізу в патогенезі акушерських кровотеч при анеміях вагітних // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: ТМК, 1999. – С.102 – 104.

58. Кулаков В.И. Заболевание венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук – М., 1976. – 34 с.

59. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. – М.: Медицина, 1994. – 272 с.

60. Кулаков В.И., Черная В.В., Балуда В.П. Острый тромбофлебит нижних конечностей в акушерстве. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.

61. Кустаров В.Н., Линде В.А. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 160 с.

62. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Полная энциклопедия лекарственных растений. В 2-х т. – СПб.: Изд. дом «Нева»; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1999. Т. I. – 736 с. Т. 2. – 816 с.

63. Линде В.А. Гомеопатия в акушерстве и гинекологии. – СПб.: Гомеопатия и фитотерапия, 1997. – 328 с.

64. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Гол. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.

65. Лісецький В.А., Олійниченко Г.П. Низькомолекулярні гепарини в лікуванні онкологічних хворих / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 54 – 56.

66. Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. Неотложные состояния в акушерстве. Клиническая патофизиология и фармакотерапия. – Майкоп: ООО «Качество», 2002. – 604 с.

67. Макаров О.В., Кириченко А.И., Озолина Л.А. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей в акушерской практике // Российский мед. журн. – 1996. – № 1. – С. 39 – 44.

68. Макаров О.В., Озолина Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. – М.: АО ПЦ «Эфир», 1998. – 261 с.

69. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Макаров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2002. – 495 с.

70. Макацария А.Д., Раскуражов А.Б., Мищенко А.Л., Табакова Е.В. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии осложненной беременности, связанных с циркуляцией волчаночного антикоагулянта // Акуш. и гинекол. – 1993. – № 3. – С. 6 – 9.

71. Марченко Л.А., Макацария А.Д., Барабанова Е.В. Влияние заместительной терапии на систему гемостаза при патологическом климактерии // Акуш. и гинекол. – 1986. – № 5. – С. 35 – 38.

72. Матей М. Общие показания и противопоказания к пользованию сауной // Сауна. Использование сауны в лечебных и профилактических целях / Под ред. В.М. Боголюбова (СССР), М. Матея (ЧССР). Совмест. изд. СССР – ЧССР – Финляндия – ФРГ. – М.: Медицина, 1985. – 212 с.

73. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 451 с.

74. Назаров В.Г. Значение тканевых коагуляционных и фибринолитических соединений в физиологии и патологии женских половых органов // Акуш. и гинекол. – 1986. – № 11. – С. 6 – 8.

75. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / В.К. Чайка, Т.Н. Демина А.Г., Коломийцева и др. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268 с.

76. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство / Э.К. Айламазян, Б.Н. Новикова, Л.П. Павлова и др. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ООО Издательство Н-Л, 2002. – 432 с.

77. Низкомолекулярный гепарин в лечении больных с антифосфолипидным синдромом и генетическими формами тромбофилии в акушерской практике / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: «Изд. товарищество «АдамантЪ», 2002. – 218 с.

78. Никонов В.В. Лечение нарушений коагуляционного потенциала в клинике внутренних болезней / Укр. мед. часопис. – VII / VIII. 2002. – № 4 (30). – С. 5 – 7.

79. Новые подходы к диагностике и лечению острого тромбоза в акушерской практике / Ю.А. Талалаенко, Т.П. Кабанько, С.И. Галалу и др. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 102 – 104.

80. Норвигт Эррол Р., Шордж Джон О. Наглядные акушерство и гинекология: Пер. с англ. – ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

81. Омельченко Н.А., Шемякова М.А. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с варикозной болезнью // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: 36. наук. праць. Вип. 5. – Київ – Луганськ, 2002. – С. 93 – 97.

82. Омельченко Н.А., Шемякова М.А., Митюков В.А. Применение препарата венотонического действия "Эскузан" для лечения и профилактики варикозной болезни и ее осложнений у беременных, рожениц и родильниц // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2001. – Т. 6. – № 2. – С. 53 – 54.

83. Основные принципы диагностики та консервативної терапії тромбоемболії легеневої артерії / І.І. Сахарчук, П.Ф. Дудка, Р.І. Ільницький та ін. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 71 – 76.

84. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева и др. // Акуш. и гинекол. – 1999. – №5. – С. 52 – 54.

85. Предварительные данные о частоте тромбофилии, обусловленной резистентностью к активированному протеину С в российской популяции региона Сибири. // Баркаган З.С. и др. В кн.: Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. – М., 1997. – С. 16 – 17.

86. Профилактика и лечение тромбозмболии легочной артерии / А.П. Мазур, Б.М. Тодуров В.И. Смержевский и др. // Клінічна хірургія. – 2002. – № 10. С. 27 – 30.

87. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, М.В. Балуда, и др.; под ред. В.П. Балуды. / Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. – 176 с.

88. Профілактика та лікування ускладнень варикозної хвороби у вагітних та породіль (методичні рекомендації). / М.С. Золотухін, Н.О. Омельченко, М.О. Шемякова та ін. – Донецьк, 2000. – 34 с.

89. Раев О.Р., Стулков В.Н., Асланов А.Н. Профилактика осложнений после операции кесарева сечения // XII Европейский конгресс Ассоциации акушеров-гинекологов: Тез. докл. – Копенгаген, 1977. – С. 168.



90. *Репина М.А., Коньчева Е.А., Сумская Г.Ф.* Прогнозирование течения беременности и оптимизация родов при варикозной болезни // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – Т. 36. – № 11. – С. 44 – 50.

91. *Роль антифосфолипидных антител в развитии тромбозмболических осложнений во время беременности.* / О.В. Макаров, О.А. Озолина, С.Б. Керчелаева и др. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2. – С. 108 – 111.

92. *Роль на антифосфолипидните антитела при 147 пациентки със спонтанни аборти и мъртвораждания: двугодишен ретро- и проспективен анализ.* Й. Иванова, Е. Конова, Й. Попов, и др. // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 6 – 10.

93. *Савельев В.С.* Тромбозмболия легочной артерии – классификация, прогноз и хирургическая тактика // Грудная хирургия. – 1985. – № 5. – С. 10 – 15.

94. *Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириченко А.И.* Массивная эмболия легочных артерий. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.

95. *Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю., Попов П.А.* Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. – СПб, 2000. – 137 с.

96. *Сапелькин С.В., Покровский А.В.* Роль эноксипарина в профилактике и лечении послеоперационных тромбозмболических осложнений. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1998. – № 4, 3 – 4. С. 119 – 123.

97. *Сенчук А.Я.* Варикозная болезнь и беременность: проблема и пути ее решения // Вісник Асоціації акушерів-гинекологів України. – 2001. – № 3 (13). – С. 39 – 51.

98. *Сенчук А.Я., Голяновський О.В., Васьковський В.Ф.* Випадок розвитку HELLP-синдрому на фоні фіброзно-кавернозного туберкульозу легень // ПАГ. – 2000. – № 6. – С. 136 – 139.

99. *Сенчук А.Я., Юрковская Т.В.* Профилактика акушерских осложнений у женщин с варикозной болезнью / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 78 – 81.

100. *Сенчук А.Я., Юрковская Т.В., Платонова Т.М.* Застосування фраксипарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень у вагітних з варикозною хворобою / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 81 – 83.

101. *Сенчук А.Я., Юрковская Т.В., Шупик В.И., Квартальный А.А.* Профилактика и лечение варикозной болезни при беременности // 36. наук. праця Асоціації акушерів-гинекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 568 – 574.

102. *Середюк Н.М., Вакалюк І.П., Гайналь Н.П.* Агрегаційні властивості крові, динаміка адгезивних молекул та скоротливість міокарда у хворих на прогресуючу стенокардію / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 83 – 84.

103. *Серов В.Н., Макацария А.Д.* Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М., 1987. – С. 262 – 270.

104. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 1997. – 424 с.

105. *Сибірна Н.О., Барська М.Л., Гришук І.В., Старикович М.О.* Вплив продуктів неферментативного глікозилування білків на деякі показники функціональної активності сегментоядерних нейтрофілів за умови інсулінзалежного цукрового діабету у разі гіперглікемії *in vitro* / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 86 – 87.

106. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.

107. *Сидорова И.С., Макаров И.О.* Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты – М.: Знание-М, 2000. – 127 с.

108. *Система зсідання крові у хворих за умови внутрішньовенних інфузій нового препарату "РЕОСОРБІЛАКТ".* В.Л. Новак, М.П. Дзісів, Б.О. Кондрацький та ін. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 64 – 65.

109. *Современная фитотерапия* / Под ред. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – 504 с.

110. *Состояние свертывающей и фибринолитической систем крови у беременных с железодефицитной анемией* / А.Я. Сенчук, Б.М. Венцовский, Т.И. Лежен и др. // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: ТМК, 1999. – С.145 –147.

111. *Стан гемостазиологічної системи при завмерлій вагітності* / С.І. Жук, В.М. Бойчук, А.М. Григоренко та ін. // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2002. – С.38 – 40.

112. *Сук Л.Л., Галига Т.М.* Сучасні погляди на лікування гострих тромбозів підшкірних вен нижніх кінцівок / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 89 – 93.

113. *Супрун Ю.О.* Профілактика тромбоемболічних ускладнень у разі хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 93 – 95.

114. *Сухомлин А.Н., Чернышева Т.И., Пелехова О.Л., Кульгайко В.В.* Изменения показателей гемостаза у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью при ишемической болезни сердца / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 98 – 100.

115. *Тромбоземболия легочных артерий* // Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др.; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – С. 279 – 319.

116. *Учигова Е., Малинова М., Пехливанов Бл., Леджеа Ил.* Хемостазен профил при жени употребляючи нискодозирания орален контрацептив – Mercilon (Предварительно съобщение) // Акушерство и гинекология. – 2002. – №3. – С. 23 – 25.

117. *Фармакотерапія неотложных состояний* / Г.М. Сусла, Г. Мазур, Р.Е. Куньон и др. Пер. с англ. – М.: СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 1999. – 633 с.

118. *Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М.* Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – 64 с.

119. *Ферстрате М., Фермилтен Ж.* Тромбозы. – М., 1986. – 333 с.

120. *Флебология: Руководство для врачей* / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др.; Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.

121. *Функциональное состояние системы гемостаза при физиологической беременности и позднем токсикозе* / Н.П. Чуев, О.А. Тарабрин, А.В. Симовских и др. // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2002. – С. 120 – 122.

122. *Хирургическое* лечение тромбозмболии легочной артерии в сочетании с тромбозом нижней полой вены / Б.М. Тодуров, Г.И. Ковтун, Н.В. Гончаренко и др. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003а. – С. 106 – 107.

123. *Хирургическое* лечение хронической тромбозмболии легочной артерии / Б.М. Тодуров, В.И. Сморгжевский, Г.И. Ковтун и др. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003б. – С. 107 – 108.

124. *Хомутов В.Ю.* Течение беременности и исход кесарева сечения у женщин Европейского Севера // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1994. – 19 с.

125. *Хроническая* венозная недостаточность, варикозная и посттромбофлебическая болезни нижних конечностей/ П.И. Тураев, О.Е. Бобров, Н.А. Мендель, Н.И. Музь – К.: Феникс, 2002. – 108 с.

126. *Хухліна О.С., Воввідка О.С., Антофійчук М.П.* Особливості стану системи гемостазу у разі хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 113 – 114.

127. *Чайка В.К., Деміна Т.Н., Джеломанова С.А., Мисуна Г.Д.* Привычное невынашивание беременности и антифосфолипидный синдром // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2001. – Т. 6. – №2. – С.39 – 40.

128. *Черний В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В.* Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях. – К.: Здоров'я, 2000. – с.

129. *Чернуха Е.А.* Родовой блок: Руководство для врачей. – 3-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Триада-Х, 2003. – 712 с.

130. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.:Триада, 1999. – 816 с.

131. *Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: Изд-во ИнтелТек, 2002. – 432 с.

132. *Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. – Петрозаводск: Изд-во ИнтелТек, 2001. – 304 с.

133. *Юдина Л.В., Назорнова Л.Ф., Рачко Ю.В.* Тромбозмболия легочной артерии (по материалам пульмонологической клиники) / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 118 – 119.

134. *Яковлева Л.В., Беркало Н.М.* Експериментальне дослідження протизапальної активності нової комбінованої мазі, призначеної для лікування тромбозмболиї / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 123 – 124.

135. *Яковлева Л.В., Цубанова Н.А.* Фармакокоррекция экспериментального тромбозмболии венозного / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 124 – 125.

136. *Яременко О.Б.* Вплив еферентних методів лікування на агрегантний стан артеріальної та венозної крові у хворих на ревматоїдний артрит / Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 126.

137. *Яременко О.Б., Карлович Л.Г., Полтавець Н.І.* Зміни агрегантного стану артеріальної та венозної крові у хворих червоною вовчак / Актуальні пробле-

ми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині: Матер. наук.-практ. конф. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 127.

138. *Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy / M. Hallak, J. Senderowica, A. Cassel et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol.176. – P.889 – 893.*

139. *Adler G., Duchinski T., Targonska I. Fibrinogen fractions in the third trimester of pregnancy and in the puerperium // XII-thy European Congress Assoc. Of Obstet/-Gynecol.: Abstr – Kopenhagen, 1997. – 88 p.*

140. *Alving B.M. Comp P.C. Recent advances in understanding clotting and evaluating patients with recurrent thrombosis / Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. Vol. 167. – P. 1184 – 9,*

141. *Anticardiolipin antibodies: detection by radio-immunoassay and association with thrombosis in SLE / N.N. Harris, A.E. Gharavi, M.L. Boey et al. – Lancet, 1983. – P. 1211 – 1213.*

142. *Asherman R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrom – J. Rematology, – 1992. – 19. – P. 508 – 512.*

143. *Beard R.W. et al. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. – Lancet. 2 : 946 – 9, 1984.*

144. *Bick R.L., Ancypa D. The antiphospholipid and thrombosis (APL-T) syndromes. Clinical and laboratory correlates // Clin-Lab-Med., 1995. – Mar; 15(1): P. 63 – 84.*

145. *Bjerkset T., Edna T.-H., Fjosne U. Long-term results after "floppy" Nissen / Rosetti fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Scand J. Gastroenterol. – 1992; 27:707. – P. 10.*

146. *Bokarewa M.I., Bremme K., Blomback M. Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy //Br.J. Haematol. – 1996. – Vol. 92. – P.473 – 478.*

147. *Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? // Am.J. Obstet. Gynecol., – 1999. – 180, 4. P – 784 – 791.*

148. *Branch D.W., Scott J.R., Kochenour N.K., Hershgod E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant // N. Eagl J Med 1985:313:1322. – P. 6.*

149. *Brenner B., Lanir N., Thaler I. HELLP syndrome associated with factor V R50GQ mutation // Br.J.Haematol, 1996. – Mar. – 92(4). – P. 999 – 1001.*

150. *Brown H.L., Hiatt A.K. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. // Clin. Obstet. Gynecol., 1996. – V.39. P.87 – 100.*

151. *Gawaz M. Blood platelets. – Stuttgart – New York: Thieme, 2001. – 190 p.*

152. *Casey L., MacDonald P. Endocrine changes of pregnancy / Williams textbook of Endocrinology 9<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company, 1998.*

153. *Clark D.A., Daya S. Is there hope for IVlg? / Amer. J. Reprod. Immunol. – 1998. – P. 39, 65 – 68.*

154. *Clark S.L., Phelan J.P., Cotton D.B. Critical Care Obstetrics. // Oradell, NJ: Medical Economics, 1987. – P. 315 – 331.*

155. *Daniel R.M. Oral contraceptives and cardiovascular events: summary and application of data. / Int. J of Fertil, 2000. – 45. P. 121 – 133.*

156. *Daves J., Bara L., Billaud E., Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a LMWH and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration // Haemostasis, 1986. V.16. – P. 116 – 122.*

157. *De Aloysio D. et al. Effects of an oral contraceptive combination containing 0,150 mg desogestrel plus 0,02 mg ethinyl estradiol on healthy premenopausal women. / Arch. Gynecol. Obstet. 253:15 – 9, 1993.*

162. Deep vein thrombosis in Assir region of Saudi Arabia. Case-control study / A. Igbinoia, G.M. Mailik, I.A. Grillo et al // *Angiology*, 1995. – Dec. – 46(12): P. 1107 – 1113.
163. Devor M. et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. / *Am. J. Med.* 92:275 – 82, 1992.
164. Diagnosis of pelvis vasculoses in women with chronic pelvis pain / Beard R. W., Highman J. H., Pearce S. et al. – *Lancet*, 1984. – 11 : 946.
165. Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Easton K., Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe pre-eclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol.175. – P.902 – 905.
166. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen / Bloemenkamp K.W., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M. et al. // *Lancet*, 1995. Dec. – 16. – 346 (8990): P. 1593 – 1596.
167. Enoxaparin plus compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery / G. Agnelli, F. Piovella, P. Buoncristiani et al. // *New Engl. J. Med.*, 1988. – V.339. – P.80 – 85.
168. European Consensus Statement // Prevention of venous thromboembolism. // Nicosia: Med-Orion, 1991. – 20 p.
169. Factor V Leiden polymorphism and genetic susceptibility to pre-eclampsia / E. Grandone, M. Margaglione, D. Colazzo et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 7. – P. 1052 – 1054.
170. Fagher B., Ahlgren M., Astedt B. Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium. – *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 69 : 659. – 1990.
171. Fahmy K. et al. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. – *Contraception*. 44 : 431 – 4. 1991.
172. Fan S.Z., Yeh M., Tsay W. Caesarean section in a patient with protein S deficiency // *Anaesthesia*, 1995. – Mar. – 50(3). P. 251 – 253.
173. Farag A.M. et al. Oral contraceptives and the hemostatic system. / *Obstet. Gynecol.* – 71:584 – 8, 1988.
174. Farquhar C.M. et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. / *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 96:1153 – 62, 1989.
175. Faught W., Garner P., et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy / *Amer. G. Obstet. Gynec.* – 1995. – P. 72, 147 – 150.
176. Gallus A.S. In *Hirsh J, editor. Antithrombotic therapy.* – London: Baillie Tindall, 1990. – P. 675 – 677.
177. Gawaz M. Blood platelets. – Stuttgart – New York: Thieme, 2001. – 190 p.
178. Genta R.M. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis – nebulous concepts in search of a definition. / *Aliment Pharmacol Ther*, 1998; – 12 (suppl 1): P. 17 – 23.
179. Gerstman B.B. et al. Oral contraceptive dose and risk of deep venous thromboembolic disease. *Am. J. Epidemiol.* – 133:32 – 7, 1991.
180. Ginsberg J.S. et al. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. / *Thromb. Haemost.* – 61:189, 1989.
181. Haas S., Flosbach C.W. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. // *Seminars Thrombosis and Hemostasis*, 1993. – V. 19, – Suppl. 1. – P. 164 – 173.

182. *Hellgren M., Svénsson P.J., Dahlback B.* Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives // *Am-J-Obstet-Gynecol*, 1995. – Jul. – 173(1): P. 210 – 213.
183. *Hill J.A.* Recurrent pregnancy loss—in. *Kistner's Gynecology womens Health.* – 7<sup>th</sup> ed. – Mosby, 1999.
184. *Hough R.E., Makris N., Preston F.R.* Pregnancy in women with thrombophilia: incidence of thrombosis and pregnancy outcome // *Br. J. Haemaol.* – 1996. – Suppl. 2. – P. 136.
185. *Hughes G.R.V.* The antiphospholipid syndrome: ten years on // *Lancet*, 1993. – Vol. 342. – N8867. – P. 486 – 489.
186. *Hyperhomocysteinemia* and Protein C deficiency in complicated pregnancies / J.I.P. De Vries, J. Dekker, P.C. Huijgens et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 1248 – 1254.
187. *Incidence of arterial disease among oral contraceptive users.* Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. / *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1983. – P. 33:75 – 82.
188. *Ingram S.B., Goodnigh S., Bennet R.* An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: report of two cases / *Arth. Rheum.* 1987. – 30. – P. 1167 – 71.
189. *Inman W.H.W. et al.* Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. / *B.M.J.* 2:203 – 9, 1970.
190. *Ishizati T. et al.* Effect of high dose medroxyprogesterone acetate on coagulative and fibrinolytic factors in patients with gynecological cancers. // *Gan To Kagaku Ryoho.* 19:837 – 42, 1992.
191. *Kokkola A., Haapiainen R., Laxen F. et al.* Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. // *J Clin Pathol.* – 1996. – 49: – P. 979 – 84.
192. *Lau G.* Pulmonary thromboembolism is not uncommon – results and implications of a five-year study of 116 necropsies // *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1995. – May. – 24(3). P. 356 – 365.
193. *Lawrenson R., Farmer R.* Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestron make a difference? *Contraception.* – 2000. – P. 62: 21 – 28.
194. *Lee W. et al.* Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155:999, – 1986.
195. *Lefkowitz J.B., Clarke S., Barbour L.* Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy / *Am. J. Jbset. Gynecol.* – 1996. 175. – P. 675 – 660.
196. *Lidegaard O.* Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease // *Br.J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Feb. – 102(2). – P. 153 – 159.
197. *Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D.* Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. // *Br. Med. J.* – 1991. V. 302. – P. 709 – 711.
198. *Liu H.W., Kwong Y.L., Bourke C. et al.* High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* – 1994. – 71(4): P. 416 – 419.
199. *Marcus C. S. et al.* Pulmonary imaging in pregnancy: Materrtal risk and fetal dosimetry. // *Clin. Nucl. Med.* – 10:1, 1985.

200. Mathias S.D., Kupperman M. et al. Chronic pelvis pain: Prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. – *Obstet. Gynecol.* – 1996 – 87:321.
201. McColl M., Ramsay J.E., Tait R.C. et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 1183 – 1188.
202. McColl M.D., Walker I.D., Greer I.A. A mutation in the prothrombin gene contributing to venous thrombosis in pregnancy // *Br. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol.105. – P.923 – 925.
203. McDonald J.S. Management of chronic pelvis pain. / *Obstet. Gynecol. Clin North Am.* – 1995. – 20. P. 817.
204. Molloy A.M., Daly S. et al. Thermolabile variant of 5, 10-methylentetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendation – *Lancet.* – 1997. – 72. – P. 147 – 150.
205. Nelen W.L., Steegers E. et al. Genetic risk factor for unexplained early pregnancy loss – *Lancet.* – 1997. – P. 350, 861 – 865.
206. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D. et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. // *J. Intern. Med.*, – 1992. – V. 232 – P. 155 – 160.
207. Norris L Ag Bonnar J. The effect of estrogen dose and progestogen. Type on hemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. – *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1996. Vol. 103. P. 261 – 267.
208. Okada Y., Horikawa K. A case of phlebothrombosis of lower extremity and pulmonary embolism due to progesterone. – *Kokyu To Junkan.* 40:819 – 2. – 1992.
209. Onsrud M., Onsrud L. Increasing rate of cesarean section in a developing country // XII-thy European Congress Assoc. – *Of Obstetr-Gynecol.: Abstr – Copenhagen, 1997.* – P. 106.
210. Pabinger I. and the Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary anti-thrombin III, protein C or protein S deficiency // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 742 – 748.
211. Peddi V.R., Kant K.S. Catastrophic secondary antiphospholipid syndrome with concomitant antithrombin III deficiency // *Am.J.Soc.Nephrol.*, – 1995. – May. – 5(11). – P. 1882 – 1887.
212. Perry P.J., Herron G.R., King J.C. Heparin half-life in normal and impaired renal function // *Clin. Pharmacol. Res.*, 1974. – 16: 514.
213. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the h3ree untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // *Blood.* – 1996. – Vol.88. – P.36 – 38.
214. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy / A.L. Clark, D.W. Branch et al. // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – 93. – P. 437 – 44.
215. Prevalence of moderate hyperhomosystemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease / I. Fermo, S. Viganò D'Angelo, R. Paroni et al. // *Ann-Intern-Med.*, 1995. – Nov. – 15. – 123(10). – P. 747 – 753.
216. Prevention of venous thromboembolism. / D. Bergqvist, A. Comerota, A. Nicolaidis, J. Scurr editors. – London: Med-Orion, 1994. – 462 p.
217. Prolonged antithrombin activity of LMWHs: Clinical implications for the treatment of thromboembolic diseases / G. Agnelli, A. Iorio, C. Range, E. Boschetti et al. // *Circulation.*, – 1995. V. 92. 10. – P.2919 – 2824.

218. Rai R., Regan L., Hadley E., Dave M., Cohen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance // *Br. J. Haematol.*, 1996. – Feb. – 92(2). – P. 489 – 490.
219. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women* / S. Hulley, D. Grady, T. Busb et al. // *JAMA*, 1998. – 280:605 – P. 13.
220. *Research Advisory Service of the Royal College of General Practitioners. Oral contraception and thromboembolic disease.* // *G. R. Coll. Gen. Pract.* – 1967. – Vol. 13. – P. 267 – 79.
221. *Ridker P.M., Miletic J.P.* et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening / *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 1305 – 1307.
222. *Salzman E.W., Hirsh J.* / Prevention of venous thromboembolism. / In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V., Salzman E.W., editors. // *Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice.* / New-York: Lippincott, 1982. – 986 p.
223. *Samaha M., Trossaert M., Conard J., Horellou M.H., Elalamy I., Samama M.M.* Prevalence and patient profile in activated protein C resistance // *Am. J. Clin. Pathol.*, – 1995. – Oct. – 104(4). – P. 450 – 454.
224. *Samama Ch. M., Samama M.M.* // Prevention of venous thromboembolism. // Congress of European Society of Anaesthesiology – Amsterdam, 1999. – P.39 – 43.
225. *Samaritano L.* Significance of aPL Ig G subclasses // *Lupus*. – 1996. – 5. – P. 435 – 439.
226. *Scurr J.H., Machin S.J., Bailey-King S.* et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. – *Lancet*. 2001. May. – 12; 357. – P. 1485 – 9.
227. *Seifried E.* et al. Thrombolytic therapy of pulmonary artery embolism in early pregnancy with recombinant tissue-type plasminogen activator. – *Geburtshilfe Frauenheilkd* – 51:655. – 1991.
228. *Severe perinatal thrombosis in double and triple heterozygous offspring of a family segregating two independent protein S mutation and a protein C mutation* / C.J. Formstone, P.J. Hallam, E.G. Tuddenham et al. // *Blood*, 1996. – May. – 1. – 87(9): – P. 3731-3737.
229. *Smith G.* Management of postoperative pain. *Can. J. Anaesth.* – 36:S1 – 10, 1989.
230. *Spinnato J.A., Clark A.L.* et al. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy / *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – 172. – P. 690 – 694.
231. *Stovall T.G., Ling F.W., Crawford D.A.* Hysterectomy for chronic pelvic pain of presumed uterine etiology. – *Obstet. Gynecol.* – 75:676 – 9, 1990.
232. *Taylor H.C. Jr.* Pelvic pain based on a vascular and autonomic nervous system disorder. / *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 67:1177 – 96, 1954.
233. *The factor V Leiden mutation which predisposes to thrombosis is not common in patients with antiphospholipid syndrome* / D. Dizon-Townson, C. Hutchison, R. Silver et al. // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Oct; 74(4). – P. 1029 – 1031.
234. *THRIFT Consensus Group* / Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. // *Br. Med. J.* – 1992. – V.305. – P.567 – 574.
235. *Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of anti-thrombin III, protein C-protein S* / V. DeStefano, G. Leone, S. Masterangela et al. *Thromb. Haemost.* – 1994. – Vol.71. – P.799 – 800.



236. *Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women* / J. Conard, M.H. Horellou, P. van Dreden et al. // *Thromb. Haemost.* – 1990. – Vol.63. – P.319 – 320.

237. *Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test.* / E.N. Harris, J.K. Chan, R.A. Asherson et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1986 – P. 2153.– 6.

238. *Triplett D.A.* Protein clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA) // *Thromb. Haemost.* – 1995. – 74(1): – P. 329 – 337.

239. *Twiggs L.B., Morrow C.P., Schlaerth J.B.* Acute pulmonary complications of molar pregnancy. / *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – 135. – P. 189 – 94.

240. *Tyler E.T.* Oral contraceptives and thromboembolism. / *J. A. M. A.* – 1963. – Vol. 185: – P. 131 – 2.

241. *Van Pinxteren B., Numans M.E., Bobis P.A., Lau J.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. – In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000.* – Oxford: Update Software. – Search date 1999.

242. *Vessey M., Mant D., Smith A., Yeates D.* Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. // *Br. Med. J.* – 1986. – V. 292. – P. 526

243. *Visaria S.D., Davis J.D.* Pelvis ven thromboses as a cause of acute pelvis pain. / *Obstet. and Gynecol.* – 2002. – 99. – Vol. 2. – P. 897.

244. *Walker M.C., Garner P.R. et al.* Changes in activator protein C resistance during normal pregnancy / *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – 177. – P. 162 – 169.

245. *Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with LMWH or unfractionated heparin. // *New Engl. Med.*, 1995. – V.332. P.1330 – 1335.

246. *Weiner C.D.* Diagnosis and management of thromboembolic disease during pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1985. – V. 28. – P. 107 – 118.

247. *Wellman J.J., Smith B.A.* Respiratory complications of surgery. – In: M. R. Lubin (ed.), *medical Management of the Surgical Patient.* – Boston: Butterworth, 1988. – P. 9 – 10.

248. *Wilson W.A.* Antiphospho-lipid Syndrome / *Discase Clinics of North America*, 2001. – 27, 3.

249. *Winkler U.H. and al.* / The 1995 Pill scare revisited: anatomy of a nonepidemic. – *Human reproduction.* – 1997; 12. P. 2339 – 2340; 2347 – 2357.

250. *Winkler U.H.* Blood coagulation and oral contraceptives: a critical review. – *Contraception.* – 1998. – 57. – P. 143 – 55.

251. *Young R.L., Goepfert A.R., Goldzieher H.W.* Estrogen replacement therapy is not conducive of venous thromboembolism. – *Maturitas*, 13:189 – 92, 1991.